

明 細 書

スピロ複素環化合物

5 技術分野

本発明は、ストレスに起因する疾患の予防および／または治療に有用な新規なスピロ複素環化合物、その製造方法および用途に関する。

背景技術

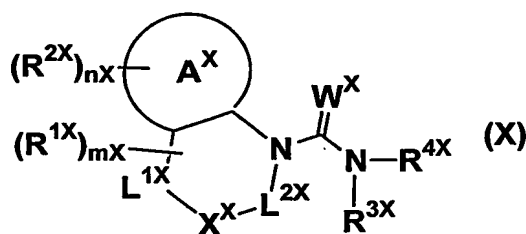
- 10 ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体 (Mitochondrial benzodiazepine receptor ; 以下、MBRと略する。) は、1977年にベンゾジアゼピン類が結合するGABA_A受容体に存在するベンゾジアゼピン結合部位とは異なる受容体として同定され (サイエンス (Science) , 198, 849-851頁, 1977年 ; プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス
- 15 ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci.) , 89, 3805-3809頁, 1977年) 、生理的機能は必ずしも明らかになっていないが、ステロイド合成、細胞の分化および増殖、免疫機能調節等に関与していることが報告されている。MBRは末梢組織においては副腎皮質、心臓、平滑筋、腎臓、肺、精巣のほか、赤血球、血小板、単球、マクロファージ等
- 20 の免疫系細胞に存在し、中枢神経系においては脈絡叢、松果体、嗅球、大脳皮質、海馬等に存在している。中枢神経系における発現細胞は主にグリア細胞であることが知られており、アルツハイマー病、脳虚血、多発性硬化症、ハンチントン病等の神経変性疾患に伴いその発現量が増大するため、グリオースのマーカーとして用いられている。
- 25 MBRはミトコンドリア外膜に存在し、コレステロールを細胞内からP-450_{sc}の活性部位であるミトコンドリア内膜に輸送している。脳内で

合成されるステロイドはニューロステロイドと呼ばれ、ステロイド前駆体であるコレステロールが、側鎖切断酵素 P-450_{ssc} によって代謝され、プレグネノロンに変換される段階がステロイド生成系の第一段階である。しかし、P-450_{ssc} による代謝よりも、むしろこの輸送過程がステロイド生成系の律速段階であることが示されており、MBRの機能を調節することができれば脳内ニューロステロイド含量を調節することが可能であると考えられる。実際に GABA_A 受容体ベンゾジアゼピン結合部位および MBR の内因性リガンドとして同定されているジアゼパム結合阻害たんぱく質 (Diazepam binding inhibitor ; 以下、DBI と略することがある。) は、ラット脳や、グリオーマ細胞由来のミトコンドリア画分においてプレグネノロン合成を促進することが報告されている。

ラットに音ストレスを負荷すると、海馬において DBI 含量が増加すること、抑うつ患者の脳脊髄液中 DBI 濃度が上昇していることが示されており、ストレス状態時にニューロステロイド産生量が増大していると予想される。これを裏付ける実験結果として、強制水泳、フットショック (Foot Shock) 、二酸化炭素暴露、拘束等のストレスをラットに負荷すると、脳内で各種ニューロステロイド含量が増大することが報告されている。

ニューロステロイドはその種類により、様々な受容体、イオンチャネルの機能を正あるいは負に調節する。例えばプレグネノロン硫酸およびデヒドロエピアンドロステロン硫酸は GABA_A 受容体機能を抑制するが、プロゲステロン、アロプレグナノロンおよびテトラヒドロキシコルチコステロンは活性化する。また、プレグネノロン硫酸は AMPA / カイニン酸型グルタミン酸受容体、グリシン受容体、電位依存性カルシウムチャネル機能も抑制するが、NMDA 型グルタミン酸受容体機能を活性化する。また、プロゲステロンはグリシン受容体とともに、アセチルコリン受容体機能を抑制する。さらにデヒドロエピアンドロステロン硫酸はシグマ (σ) 受容体機能を活性化する

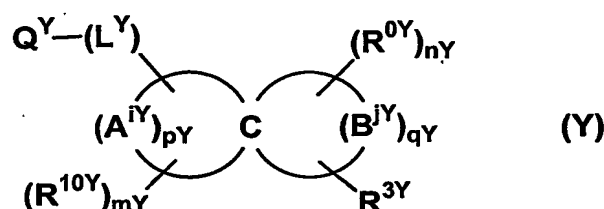
- が、プロゲステロンは逆に抑制する。このように、ストレス状態時には脳内ニューロステロイド量が変化することにより、興奮性および抑制性情報伝達系のバランスが崩れ、これらの神経系に様々に調節されている神経系、免疫系、内分泌系の活動も変化し、各種ストレス関連疾患が引き起こされると考えられる。さらにプレグネノロン硫酸は培養海馬神経細胞のNMDA誘発細胞死を増強することや、網膜神経細胞においてDNA断片化を伴う遅発性細胞死を引き起こすことが報告されていることを考慮すると、ストレス状態時の海馬CA3野の変性にも、少なくとも一部、プレグネノロン硫酸が関与している可能性が示唆される。
- 10 以上のように、ストレス負荷により乱れた興奮性・抑制性情報伝達のバランスを、ニューロステロイド産生を増大または抑制することにより望ましいバランス状態に改善することがストレス関連疾患の予防や治療には有効である。従って、MBRに親和性を有する化合物が提供されればこれらの疾患の予防および／または治療に極めて有用であることが期待される。
- 15 ストレス関連疾患の治療剤としては、一般式 (X)



- (式中、環 A^X はC 5～8 単環式炭素環あるいは5～8 員の1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または1 個の硫黄原子を有する単環式複素環； X^X は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 等； L^{1X} および L^{2X} はそれぞれ独立して、単結合、C 1～4 アルキレン基またはC 2～4 アルケニレン基； R^{1X} および R^{2X} はそれぞれ独立して、C 1～8 アルキル基等； m_X および n_X は0 または1～4 の整数； R^{3X} は、水素原子、環 B^X 等；環 B^X はC 3～10 単環式もしくは二環式炭素環あるいは5～10 員の1～2 個の窒素原子、1～2
- 20

個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を有する単環式もしくは二環式複素環； R^{4x} は水素原子、C1～8アルキル基等を表わす。）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩がMBRに作用することが知られている（WO03/068753号パンフレット参照）。

5 一方、一般式（Y）



- （式中、 A^{iY} および B^{jY} はそれぞれ独立して、炭素、窒素、酸素または硫黄から選ばれ（ただし、 A^{iY} の少なくとも1個の原子は炭素であり、かつ少なくとも1個の B^{jY} は炭素である。）、 A^{iY} および B^{jY} によって形成されるスピロ二環は、部分的に不飽和であってもよく、 pY および qY はそれぞれ独立して、2～6の整数を表わし、 mY および nY はそれぞれ独立して、0から pY までの整数を表わし、 R^{10Y} および R^{0Y} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、ハロ置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリル基、アリルアルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリルアルコキシ基、アミノ基、置換アミノ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アシル基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、スルホ基、 $=O$ および $=S$ から選ばれる非干渉性置換基を表わし、それらが複数個存在する場合はそれぞれが同じでも異なってもよく、 $-(L^Y)-$ は結合手、または炭素、窒素、硫黄および酸素から選ばれる1個から10個の原子からなる二価の置換鎖もしくは非置換鎖を表わし、 Q^Y は1個または2個以上の塩基性ラジカルを含む塩基性基を表わし、かつ R^{3Y} は1個または2個以上の酸性ラジカルを含む酸性基を表わす。）で示される化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物またはそのプロドラッグが血小板凝集抑制に有用である

ことが開示されている (WO97/011940号パンフレット参照)。

- また、(1) tert-ブチル 1, 10-ジオキソ-7- (フェニルスルホニル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-カルボキシラート (Registry No. 390747-98-5)、(2) tert-ブチル 10- (フラン-3-イル) -1-オキソ-7- (フェニルスルホニル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-カルボキシラート (Registry No. 390748-04-6)、および(3) 2-ベンジル-3- (2-ヒドロキシエチル) -7- (フェニルスルホニル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1, 10-ジオン (Registry No. 566905-11-1) が、製造中間体として知られている (ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (Journal of American Chemical Society), (米国), 2003年, 125巻, p.7484-7485およびテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters), (米国), 2001年, 42巻, p.8345-8349参照)。

発明の開示

- 15 本発明の課題はストレスに起因する疾患の予防および／または治療剤としてMBRに親和性を有する化合物を提供することにある。

本発明者らは、MBRに親和性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行った結果、一般式 (I) で示される本発明化合物が目的を達することを見出し、本発明を完成した。

- 20 すなわち、本発明は、

1. 一般式 (I)

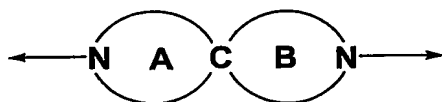


- (式中、DおよびGは、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい環状基、または置換基を有していてもよいアルキル基を表わし、WおよびYは、
25 それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わし、

環Aおよび環Bは、それぞれ独立して、少なくとも1個の炭素原子および少なくとも1個の窒素原子を含有してなる、置換基を有していてもよい複素環を表わし、環Aと環Bは1個のスピロ炭素原子を共有する。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプ

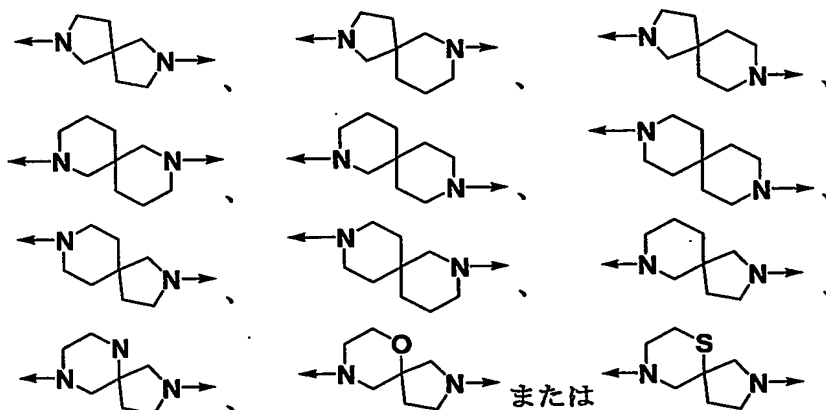
5 ロドラッグ、

2. 一般式 (I) 中の、置換基を有していてもよい



(式中、左向きの矢印はWと結合し、右向きの矢印はYと結合することを表わし、その他の記号は前記1記載の記号と同じ意味を表わす。)で示

10 される基が、



(各式中、左向きの矢印はWと結合し、右向きの矢印はYと結合することを表わす。)で示される置換基を有していてもよい基である前記1記載の化合物、

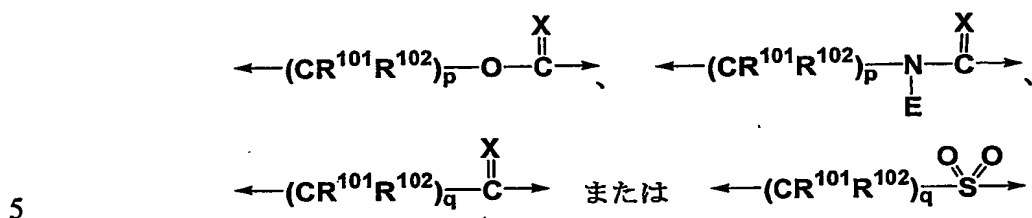
15 3. Dおよび/またはGが、置換基を有していてもよい、(1) C3~10の単環または二環式炭素環、または(2)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、3~10員の単環または二環式複素環である前記1記載の化合物、

4. Dおよび/またはGが、置換基を有していてもよいベンゼン環である前

記 3 記載の化合物、

5. Wが、主鎖の原子数 1～4 の、水素結合受容基を含むスペーサーである
前記 1 記載の化合物、

6. Wが、

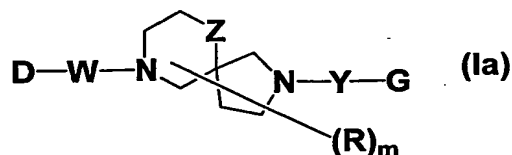


(各式中、Xは酸素原子または硫黄原子を表わし、Eは水素原子または置換基を表わし、 R^{101} および R^{102} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を表わし、pは0または1～2の整数を表わし、qは0または1～3の整数を表わし、左向きの矢印はDと結合し、右向きの矢印は環Aと結合すること

10 を表わす。) である前記 5 記載の化合物、

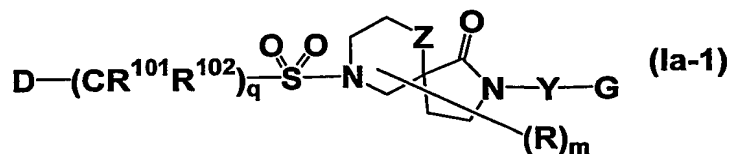
7. Yが、結合手またはメチレン基である前記 1 記載の化合物、

8. 一般式 (I a)



15 (式中、Rは置換基を表わし、mは0または1～6の整数を表わし、Zは炭素原子、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を表わし、その他の記号は前記 1 記載の記号と同じ意味を表わす。) で示される前記 1 記載の化合物、

9. 一般式 (I a-1)



(式中、全ての記号は前記 1、5 および 8 記載の記号と同じ意味を表わす。)

- ただし、(1) tert-ブチル 1, 10-ジオキソ-7- (フェニルスルホニル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-カルボキシラート、(2) tert-ブチル 10- (フラン-3-イル) -1-オキソ-7- (フェニルスルホニル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-カルボキシラート、
- 5 および(3) 2-ベンジル-3- (2-ヒドロキシエチル) -7- (フェニルスルホニル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1, 10-ジオンは除く。) で示される前記8記載の化合物、
- 10 10. (1) 7- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(2) 7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(3) 7- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -2- (4-フェノキシベンジル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(4) 4- [(1-オキソ-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル) スルホニル] ベンゾニトリル、(5) 2- (4-フルオロ
- 15 フェニル) -7- { [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(6) 2-フェニル-7- { [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(7) 7- { [5-メチル-2- (トリフルオロメチル) フラン-3-イル] スルホニル} -2-フェニル-
- 20 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(8) 7- [(3-クロロベンジル) スルホニル] -2- (4-メトキシフェニル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(9) 4- { [2- (4-クロロフェニル) -1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル] スルホニル} ベンゾニトリル、(10) 2- (4-クロロフェニル) -7- { [5-
- 25 メチル-2- (トリフルオロメチル) フラン-3-イル] スルホニル} -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(11) 3-クロロ-4- { [2

- (4-クロロフェニル) - 1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5]
 - 7-デシル] スルホニル} ベンゾニトリル、(12) 3-クロロ-4- { [2
 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 1-オキソ-2, 7-ジアザス
 ピロ [4. 5] - 7-デシル] スルホニル} ベンゾニトリル、(13) 2- (4
 5 -クロロ-2-フルオロフェニル) - 7- [(3, 5-ジメチルフェニル)
 スルホニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(14) 2
 - (4-クロロフェニル) - 7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル]
 - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(15) 4- ({ 1-オ
 キソ-2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 7-ジアザス
 10 ピロ [4. 5] - 7-デシル} スルホニル) ベンゾニトリル、(16) 7- [(4
 -メトキシフェニル) スルホニル] - 2- [4- (トリフルオロメトキシ)
 フェニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(17) 2-
 (4-クロロフェニル) - 7- [(4-クロロフェニル) スルホニル] - 2,
 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(18) 2- (4-クロロフェ
 15 ニル) - 7- [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 2, 7-ジアザスピ
 ロ [4. 5] デカン-1-オン、(19) 7- [(4-クロロフェニル) スルホ
 ニル] - 2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 7-ジアザ
 スピロ [4. 5] デカン-1-オン、(20) 7- [(4-メチルフェニル) ス
 ルホニル] - 2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 7-ジ
 20 アザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(21) 2- (4-クロロフェニル)
 - 9- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 6-オキサ-2, 9-ジ
 アザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(22) 9- [(4-クロロフェニル)
 スルホニル] - 2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6-オキ
 サ-2, 9-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(23) 9- [(4-
 25 メチルフェニル) スルホニル] - 2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェ
 ニル] - 6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、

- (24) 2- (4-クロロフェニル) -9- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(25) 2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、
- 5 (26) 2- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(27) 7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -2- (ピリジン-4-イル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、または(28) 2- (5-クロロピリジン-2-イル) -7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オンである前記9記載の化合物、
- 10 11. 前記1記載の一般式(I) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、
- 15 12. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防および/または治療剤である前記11記載の医薬組成物、
13. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患が、ストレスに起因する疾患である前記12記載の医薬組成物、
14. ストレスに起因する疾患が、ストレスに起因する中枢性疾患、ストレスに起因する呼吸器系疾患および/またはストレスに起因する消化器系疾患である前記13記載の医薬組成物、
- 20 15. ストレスに起因する中枢性疾患が不安関連疾患、睡眠障害、うつ病および/またはてんかんであり、ストレスに起因する呼吸器系疾患が喘息であり、ストレスに起因する消化器系疾患が過敏性腸症候群である前記14記載
- 25 の医薬組成物、
16. 前記1記載の一般式(I) で示される化合物、その塩、そのN-オキ

シド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、抗不安薬、抗うつ薬、抗パーキンソン薬、統合失調症治療薬、抗てんかん薬、喘息治療薬、消化性潰瘍治療薬、消化管機能調整薬、止瀉薬、瀉下薬、血圧降下薬、抗不整脈薬、強心薬および排尿障害治療薬から選択される1種または2種以上と

5 を組み合わせてなる医薬、

17. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防および/または治療方法、および

10 18. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防および/または治療剤を製造するための前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用に関する。

本明細書中、ストレスに起因する疾患としては、例えば、ストレスに起因する、中枢性疾患、呼吸器系疾患、消化器系疾患、循環器系疾患、泌尿器系・生殖器系疾患、婦人科系疾患、内分泌・代謝系疾患、眼科系疾患、耳鼻咽喉科系疾患、口腔外科・歯科系疾患、外科・整形外科系疾患、皮膚系疾患、その他のストレスに起因する疾患が挙げられる。好ましくは、ストレスに起因する、中枢性疾患、呼吸器系疾患および/または消化器系疾患である。

20 本明細書中、ストレスに起因する中枢性疾患としては、例えば、不安関連疾患、神経症、パニック障害、睡眠障害、うつ病、反応性うつ病、てんかん、パーキンソン病、パーキンソン症候群、統合失調症、自律神経失調症、ハンチントン病、アルツハイマー病、情動障害、認知障害、偏頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、外傷後ストレス障害(PTSD)、解離性障害、不眠症、神経性嘔吐、神経性咳嗽、心因性痙攣発作、心因性失神発作、職場不適応、燃え尽き症候群、慢性疲労症候群、書痙、痙性斜頸等が挙げられる。好ましく

25

は、不安関連疾患、睡眠障害、うつ病および／またはてんかんである。

本明細書中、ストレスに起因する呼吸器系疾患としては、例えば、喘息、気管支喘息、過換気症候群、喉頭痙攣、慢性閉塞性肺疾患等が挙げられる。好ましくは喘息である。

- 5 本明細書中、ストレスに起因する消化器系疾患としては、例えば、過敏性腸症候群、消化性潰瘍、機能性消化不良症、胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、胆道ジスキネジー、食道痙攣、胃アトニー、空気嚥下症、慢性肝炎、慢性膵炎等が挙げられる。好ましくは過敏性腸症候群である。

- 10 本明細書中、ストレスに起因する循環器系疾患としては、例えば、本態性高血圧、不整脈、(神経性)狭心症、本態性低血圧、起立性調節障害、心筋梗塞、動脈硬化、めまい等が挙げられる。好ましくは、本態性高血圧、不整脈および／または狭心症である。

- 15 本明細書中、ストレスに起因する泌尿器系・生殖器系疾患としては、例えば、排尿障害、神経性頻尿(過敏性膀胱)、夜尿症、遺尿症、心因性尿閉、インポテンツ、勃起不全、前立腺症、尿道症候群等が挙げられる。好ましくは排尿障害である。

本明細書中、ストレスに起因する婦人科系疾患としては、例えば、更年期障害、月経痛、月経異常、月経前症候群、不妊症、不感症、悪阻、流早産等が挙げられる。

- 20 本明細書中、ストレスに起因する内分泌・代謝系疾患としては、例えば、神経性食思不振症、摂食障害、拒食症、過食症、バーター症候群、甲状腺機能亢進症、糖尿病、心因性多飲症、肥満症、反射性低血糖等が挙げられる。

本明細書中、ストレスに起因する眼科系疾患としては、例えば、眼精疲労、中心性網膜炎、飛蚊症、眼瞼痙攣、原発性緑内障、めまい等が挙げられる。

- 25 本明細書中、ストレスに起因する耳鼻咽喉科系疾患としては、例えば、耳鳴り、めまい、心因性難聴、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、嗅覚障害、

吃音、失声症等が挙げられる。

本明細書中、ストレスに起因する口腔外科・歯科系疾患としては、例えば、顎関節症、舌咽神経痛、突発性舌痛症、口内炎、歯痛、口臭症、唾液分泌異常、歯ぎしり等が挙げられる。

- 5 本明細書中、ストレスに起因する外科・整形外科系疾患としては、例えば、術後腹部神経症、ダンピング症候群、頻回施術症、形成後神経症、関節リウマチ、腰痛症、頸肩腕症候群、肩こり、結合織炎、多発関節痛、全身性筋痛症、痛風等が挙げられる。

- 10 本明細書中、ストレスに起因する皮膚系疾患としては、例えば、慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、多汗症、湿疹、皮膚掻痒症、円形脱毛症等が挙げられる。

本明細書中、ストレスに起因するその他の疾患としては、例えば、がん、全身性エリスマトーデス等が挙げられる。

- 15 本明細書中、不安関連疾患としては、例えば、神経症、心身症、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害（SAD）、パニック障害、多動性障害、注意欠陥、人格障害、双極性障害、自閉症等が挙げられる。

本明細書中、スピロ環とは、2個の環系が1個の炭素原子のみを共有して形成された環系を表わし、この共有された炭素原子をスピロ炭素原子という。

- 20 本明細書中、DおよびGで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば炭素環および複素環等が挙げられる。炭素環としては、例えばC₃～20の単環、二環、三環または四環式炭素環等であり、具体的にはC₃～20の単環、二環、三環または四環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環
25 等が挙げられる。C₃～20の単環、二環、三環または四環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環としては、例えばベンゼン

、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン、トリフェニレン、クリセン、ナフタセン、プレイアデン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、*a* - *s* - インダセン、*s* - インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フルオランセン、アセフェナンスリレン、アセアンスリレン、ピレン環等が挙げられる。スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環としては、例えばスピロ [4 . 4] ノナン、スピロ [4 . 5] デカン、スピロ [5 . 5] ウンデカン、ビスシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、ビスシクロ [2 . 2 . 1] ヘプター 2 - エン、ビスシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、ビスシクロ [3 . 1 . 1] ヘプター 2 - エン、ビスシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、ビスシクロ [2 . 2 . 2] オクター 2 - エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。複素環としては、例えば酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む、3 ~ 20 員の単環、二環、三環または四環式複素環等であり、具体的には酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3 ~ 20 員の単環、二環、三環または四環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3 ~ 20 員の単環、二環、三環または

- 四環式芳香族性複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、
- 5 イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン
- 10 、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾ
- 15 フラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピリドナフチリジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドイ
- 20 ンドール、インドリジノインドール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジ
- 25 ン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パー

- ヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロ
- 5 チオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）
- 10 ） 、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロ
- 15 チアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキ
- 20
- 25

- ノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフ
タラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフ
チリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロ
キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒ
5 ドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラ
ヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パ
ーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジ
ヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール
、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロ
10 ベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダ
ゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロ
ベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、
ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロ
カルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒ
15 ドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒド
ロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフ
ラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パー
ヒドロジベンゾチオフエン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロ- β -
カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインド
20 ール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリ
ジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール
、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン
、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラ
ヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロ
25 オキサジノインドール、ヘキサヒドロインドリジノインドール、ジヒドロイ
ンドロベンゾジアゼピン、オクタヒドロインドロキノリジン、ヘキサヒドロ

イミダゾピリドインドール、ヘキサヒドロピロロチアゼピノインドール、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ [4. 4] ノナン、オキサザスピロ [4. 4] ノナン、オキサアザスピロ [4. 5] オクタン、ジオキサスピロ [4. 4] ノナン、アザスピロ [4. 5] デカン、チアスピロ [4. 5] デカン、ジチアスピロ [4. 5] デカン、ジオキサスピロ [4. 5] デカン、オキサザスピロ [4. 5] デカン、アザスピロ [5. 5] ウンデカン、オキサスピロ [5. 5] ウンデカン、ジオキサスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 3, 4, 9-テトラヒドロスピロ [β -カルボリン-1, 1'-シクロペンタン]、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン環等が挙げられる。

15 本明細書中、DおよびGで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」とは、例えば、(1) 置換基を有していてもよいアルキル基、(2) 置換基を有していてもよいアルケニル基、(3) 置換基を有していてもよいアルキニル基、(4) 置換基を有していてもよい炭素環、(5) 置換基を有していてもよい複素環、(6) 置換基を有していてもよい水酸基、
20 (7) 置換基を有していてもよいメルカプト基、(8) 置換基を有していてもよいアミノ基、(9) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11) カルボキシ基、(12) (置換基を有していてもよいアルキル) オキシカルボニル基、(13) スルホ ($-SO_3H$) 基、(14) スルフィノ基、(15) ホスホノ基、(16) ニトロ基、(17) シアノ基、(18) アミジノ基、(19) イミノ基、
25 (20) ジヒドロボロノ ($-B(OH)_2$) 基、(21) ハロゲン原子 (例え

ば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(22)アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1~4アルキルスルフィニル基等)、(23)芳香環スルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル等のC6~10芳香環スルフィニル基等)、(24)アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1~4アルキルスルホニル基等)、(25)芳香環スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC6~10芳香環スルホニル基等)、(26)アシル基、(27)オキシ基、(28)チオキシ基、(29)(C1~6アルコキシイミノ)メチル基(例えば(メトキシイミノ)メチル基等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。また、置換基が複数存在する場合、2個の置換基とそれらが結合する1または2個の炭素原子が一緒になって、C3~10の単環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~2個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3~10員の単環式芳香族性複素環等を表わしてもよい。C3~10の単環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3~10員の単環式芳香族性複素環としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、

テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、5 テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、10 ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、15 ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン環等が挙げられる。

置換基としての「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」における
20 アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のC1~20アル
25 キル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては、例えば水酸基、メルカプト基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、モノー

- またはジ-C 1～6 アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、N-芳香環アミノ基（例えば、N-フェニルアミノ等）、N-芳香環-N-アルキルアミノ基（例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ、N-フェニル-N-エチルアミノ、N-フェニル-N-プロピルアミノ、N-フェニル-N-ブチルアミノ、N-フェニル-N-ペンチルアミノ、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ等）、アシルアミノ基、N-アシル-N-アルキルアミノ基、C 1～6 アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C 3～7 シクロアルキル-C 1～6 アルコキシ基（例えば、シクロヘキシルメチルオキシ、シクロペンチルエチルオキシ等）、C 3～7 シクロアルキルオキシ基（例えば、シクロヘキシルオキシ等）、C 7～15 アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等）、フェノキシ基、C 1～6 アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C 1～6 アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C 1～6 アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1～4 アルキルスルホニル基等）、芳香環~~スルホニル~~基（例えば、フェニルスルホニル等のC 6～10 芳香環スルホニル基等）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例えば、無置換のカルバモイル基、N-モノ-C 1～6 アルキルカルバモイル（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル等）、N, N-ジC 1～6 アルキルカルバモイル（例えば、

- N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル等)、ピペリジン-1-イルカルボニル基等)、アシル基、置換基を有していてもよい炭素環、および置換基を有していてもよい複素環等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。ここで、N-アシル-N-アルキルアミノ基におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖状または分岐鎖状のC1~6アルキル基等が挙げられる。また、アシル基、アシルアミノ基およびN-アシル-N-アルキルアミノ基におけるアシル基は、後述する「(26) アシル基」と同じ意味を表わす。また、置換基を有していてもよい炭素環、および置換基を有していてもよい複素環は、後述する「(4) 置換基を有していてもよい炭素環」、および「(5) 置換基を有していてもよい複素環」と同じ意味を表わす。
- 15 置換基としての「(2) 置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等の直鎖状または分岐状のC2~8アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。
- 20 置換基としての「(3) 置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等の直鎖状または分岐状のC2~8アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。
- 25

置換基としての「(4) 置換基を有していてもよい炭素環」における炭素環は、前記Dで示される炭素環と同じ意味を表わす。ここで炭素環の置換基としては、例えば水酸基で置換されていてもよい直鎖状または分岐鎖状のC 1～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等）、直鎖状または分岐鎖状のC 2～6アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等）、直鎖状または分岐鎖状のC 2～6アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等）、水酸基、直鎖状または分岐鎖状のC 1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、メルカプト基、直鎖状または分岐鎖状のC 1～6アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等）、アミノ基、モノーまたはジ-C 1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、直鎖状または分岐鎖状のC 1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、直鎖状または分岐鎖状のC 1～6アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、トリハロメチル基（例えば、トリフルオロメチル等）、トリハロメトキシ基（例えば、トリフルオロメトキシ等）、トリハロメチルチオ基（例えば、トリフルオロメチルチオ等）、ジハロメチル

チオ基（例えば、ジフルオロメチルチオ等）、オキソ基、炭素環（前記Dで示される炭素環と同じ意味を表わす。）、複素環（前記Dで示される複素環と同じ意味を表わす。）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～4個置換していてもよい。

- 5 置換基としての「（5）置換基を有していてもよい複素環」における複素環は、前記Dで示される複素環と同じ意味を表わす。ここで、複素環の置換基は、前記「（4）置換基を有していてもよい炭素環」における置換基と同じ意味を表わす。

- 置換基としての「（6）置換基を有していてもよい水酸基」、「（7）置換基を有していてもよいメルカプト基」および「（8）置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアルキル基（前記「（1）置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアルケニル基（前記「（2）置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアルキニル基（前記「（3）置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環（前記「（4）置換基を有していてもよい炭素環」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環（前記「（5）置換基を有していてもよい複素環」と同じ意味を表わす。）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1～4アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC6～10芳香環スルホニル基等）、アシル基（後述する「（26）アシル基」と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。また、「（8）置換基を有していてもよいアミノ基」の場合、これらの任意の置換基は1または2個置換していてもよい。

- 25 置換基としての「（9）置換基を有していてもよいカルバモイル基」および「（10）置換基を有していてもよいスルファモイル基」における置換基

- としては、例えば置換基を有していてもよいアルキル基（前記「（１）置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアルケニル基（前記「（２）置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアルキニル基（前記「（３）置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環（前記「（４）置換基を有していてもよい炭素環」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環（前記「（５）置換基を有していてもよい複素環」と同じ意味を表わす。）等が挙げられ、これらの任意の置換基は１または２個置換していてもよい。
- 10 置換基としての「（１２）（置換基を有していてもよいアルキル）オキシカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキルは、前記「（１）置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。
- 置換基としての「（２６）アシル基」としては、例えばホルミル基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基（基中、置換基を有していてもよいアルキルは前記「（１）置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基（基中、置換基を有していてもよいアルケニルは前記「（２）置換基を有していてもよいアルケニル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基（基中、置換基を有していてもよいアルキニルは前記「（３）置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基（基中、置換基を有していてもよい炭素環は前記「（４）置換基を有していてもよい炭素環」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環カルボニル基（基中、置換基を有していてもよい複素環は前記「（５）置換基を有していてもよい複素環」と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。
- 25

本明細書中、DおよびGで示される「置換基を有していてもよいアルキル

基」は、前記のDで示される「置換基を有していてもよい環状基」の「置換基」である「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。

5 本明細書中、WおよびYで示される「結合手」とは、Dと環A、またはGと環Bが間に他の原子を介さずに直接結合することを表わす。

本明細書中、WおよびYで示される「主鎖の原子数1～4のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～4個連なっていることを意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～4のスペーサー」としては、例えば1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基($-\text{CH}_2-$)、1または2個の置換基を有していてもよいエテニレン基($-\text{CH}=\text{CH}-$)、エチニレン基($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、置換基を有していてもよい窒素原子($-\text{NH}-$)、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、および $-\text{SO}_2-$ から選ばれる1～4個を任意に組み合わせてなる2価基等が挙げられる。ここで、メチレン基、エテニレン基および窒素原子の置換基とは、前記のDで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。具体的には、例えば $-\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ 、 $-\text{NR}^{103}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NE}^1\text{CO}-$ 、 $-\text{CONE}^1-$ 、 $-\text{NE}^1\text{CONE}^2-$ 、 $-\text{NE}^1\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NE}^1-$ 、 $-\text{NR}^{103}\text{COCR}^{101}\text{R}^{102}-$ 、 $-\text{CONR}^{103}\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ (式中、 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 、 E^1 および E^2 はそれぞれ独立して水素原子を表わすか、前記のDで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

10
15
20

本明細書中、WおよびYで示される「水素結合受容基を含む主鎖の原子数1～4のスペーサー」における「水素結合受容基」とは、非共有電子対を有する原子を含有する基であればよい。例えば、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{103})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{NR}^{103}-$ (式中、 R^{103} は前記

25

した記号と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

- 本明細書中、Yで示される「メチレン基」とは、1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基($-\text{CH}_2-$)を表わす。メチレン基の置換基とは、前記のDで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

本明細書中、Eで示される「置換基」は、前記のDで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

本明細書中、Rで示される「置換基」は、前記のDで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

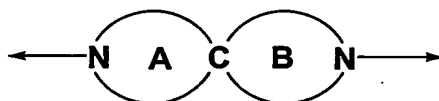
- 10 本明細書中、環Aおよび環Bで示される「少なくとも1個の炭素原子および少なくとも1個の窒素原子を含有してなる、置換基を有していてもよい複素環」における「少なくとも1個の炭素原子および少なくとも1個の窒素原子を含有してなる複素環」としては、例えば、少なくとも1個の炭素原子および少なくとも1個の窒素原子以外に、酸素原子、窒素原子および/または
- 15 硫黄原子から選択される0～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されている総原子数3～20の単環、二環、三環または四環式芳香族性複素環等が挙げられる。少なくとも1個の炭素原子および少なくとも1個の窒素原子以外に、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される
- 20 0～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されている総原子数3～20の単環、二環、三環または四環式芳香族性複素環としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロ
- 25 ピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼ

- ピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、
テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、
テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、
5 テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾ
ール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール
、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、
テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジ
アゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキ
サジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロ
10 オキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒ
ドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサ
ジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チア
ジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチア
ジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロ
15 チアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒド
ロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリ
ン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロイン
ダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン
、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノ
20 リン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジ
ン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチ
リジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキ
ノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキ
ナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシン
25 ノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモ
ルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、

- ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、テトラヒドロピロロピリジン、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリジン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロオキサジノインドール環等が挙げられる。

本明細書中、環Aおよび環Bで示される「少なくとも1個の炭素原子および少なくとも1個の窒素原子を含有してなる、置換基を有していてもよい複素環」における「置換基」は、前記のDで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

- 15 本明細書中、



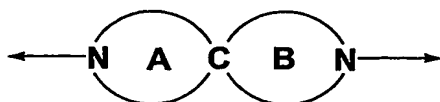
- (式中、左向きの矢印はWと結合し、右向きの矢印はYと結合することを表わし、その他の記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される複素環としては、例えば「1個のスピロ炭素原子および少なくとも2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい7~15個の原子(炭素原子、窒素原子、硫黄原子、酸素原子等)からなるスピロ複素環」等が挙げられ、「1個のスピロ炭素原子および少なくとも2個の窒素原子を含む7~15個の原子からなるスピロ複素環」としては、例えば、1, 5-ジアザスピロ[2. 4]ヘプタン、1, 5, 6-トリアザスピロ[2. 4]ヘプタン、1, 5, 6-トリアザスピロ[2. 4]ヘプター4-エン、5-オキサー1, 6-ジアザ

- スピロ [2. 4] ヘプタン、5-チアー-1, 6-ジアザスピロ [2. 4] ヘ
 プタン、1, 5-ジアザスピロ [2. 5] オクタン、1, 6-ジアザスピロ
 [2. 5] オクタン、1, 5-ジアザスピロ [2. 5] オクター6-エン、
 1, 5-ジアザスピロ [2. 5] オクター7-エン、1, 6-ジアザスピロ
 5 [2. 5] オクター4, 7-ジエン、1, 5, 6-トリアザスピロ [2. 5
] オクタン、1, 5, 6-トリアザスピロ [2. 5] オクター4-エン、1
 , 5, 6-トリアザスピロ [2. 5] オクター6-エン、1, 5, 6-トリ
 アザスピロ [2. 5] オクター7-エン、1, 5, 6-トリアザスピロ [2.
 . 5] オクター4, 7-ジエン、1, 5, 7-トリアザスピロ [2. 5] オ
 10 クタン、1, 5, 7-トリアザスピロ [2. 5] オクター5-エン、1, 5
 , 7-トリアザスピロ [2. 5] オクター4-エン、5-オキサー-1, 7-
 ジアザスピロ [2. 5] オクタン、5-チアー-1, 7-ジアザスピロ [2.
 5] オクタン、1, 5-ジアザスピロ [2. 6] ノナン、1, 6-ジアザス
 ピロ [2. 6] ノナン、1, 5-ジアザスピロ [2. 6] ノナー7-エン、
 15 1, 5-ジアザスピロ [2. 6] ノナー8-エン、1, 5, 8-トリアザス
 ピロ [2. 6] ノナン、5-オキサー-1, 8-ジアザスピロ [2. 6] ノナ
 ン、5-チアー-1, 8-ジアザスピロ [2. 6] ノナン、2, 6-ジアザス
 ピロ [3. 3] ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、2,
 6, 7-トリアザスピロ [3. 4] オクタン、2, 6, 7-トリアザスピロ
 20 [3. 4] オクター5-エン、6-オキサー-2, 7-ジアザスピロ [3. 4
] オクタン、6-チアー-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、2, 6
 -ジアザスピロ [3. 5] ノナン、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン
 、2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナー8-エン、2, 6, 7-トリアザ
 スピロ [3. 5] ノナン、2, 6-ジアザスピロ [3. 6] デカン、2, 7
 25 -ジアザスピロ [3. 6] デカン、2, 6-ジアザスピロ [3. 6] デカー
 8-エン、2, 6, 9-トリアザスピロ [3. 6] デカン、6-オキサー-2

- , 9-ジアザスピロ [3. 6] デカン、6-チアー2, 9-ジアザスピロ [3. 6] デカン、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナー3-エン、2, 3, 7-トリアザスピロ [4. 4] ノナン、2, 3, 7-トリアザスピロ [4. 4] ノナー1-エン、2-オキ
- 5 サ-3, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、2-チアー3, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン、6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ [4. 5] デカン、6-チアー2, 9-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 6, 9-トリアザスピロ [4. 5] デカン、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デ
- 10 カー8-エン、2, 7, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン、2, 7, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカー8-エン、2, 7, 9-トリアザスピロ [4. 5] デカー7-エン、2, 7-ジアザスピロ [4. 6] ウンデカン、2, 8-ジアザスピロ [4. 6] ウンデカン、2, 7-ジアザスピロ [4. 6] ウンデカー9-エン、2, 7-ジアザスピロ [4. 6] ウンデカー10
- 15 -エン、2, 7, 10-トリアザスピロ [4. 6] ウンデカン、7-オキサ-2, 10-ジアザスピロ [4. 6] ウンデカン、7-チアー2, 10-ジアザスピロ [4. 6] ウンデカン、2-オキサ-3, 7, 8-トリアザスピロ [4. 4] ノナン、2-チアー3, 7, 8-トリアザスピロ [4. 4] ノナン、2, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 9-ジアザスピロ
- 20 [5. 5] ウンデカン、2, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカー3-エン、2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカー7, 10-ジエン、2, 3, 8-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカー1-エン、2, 3, 8-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカー4-エン、2, 4, 8-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 4, 8-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカー1-
- 25 エン、2-オキサ-4, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2-チアー4, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2, 8-ジアザスピロ [5

- . 6] ドデカン、2, 9-ジアザスピロ [5. 6] ドデカン、2, 8-ジア
 ザスピロ [5. 6] ドデカン-10-エン、2, 8-ジアザスピロ [5. 6]
 ドデカン-11-エン、2, 8, 11-トリアザスピロ [5. 6] ドデカン、
 8-オキサー2, 11-ジアザスピロ [5. 6] ドデカン、8-チア-2,
 5 11-ジアザスピロ [5. 6] ドデカン、3, 9-ジアザスピロ [5. 5]
 ウンデカン、2, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-エン、3, 9
 -ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-1, 4-ジエン、2, 3, 9-トリア
 ザスピロ [5. 5] ウンデカン-1-エン、2, 3, 9-トリアザスピロ [5
 . 5] ウンデカン-4-エン、2, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデ
 10 カン、2-オキサー4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、2-チア
 -4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン、3, 8-ジアザスピロ [5
 . 6] ドデカン、3, 9-ジアザスピロ [5. 6] ドデカン、3, 8-ジア
 ザスピロ [5. 6] ドデカン-10-エン、3, 8-ジアザスピロ [5. 6]
 ドデカン-11-エン、3, 8, 11-トリアザスピロ [5. 6] ドデカン、
 15 8-オキサー3, 11-ジアザスピロ [5. 6] ドデカン、8-チア-3,
 11-ジアザスピロ [5. 6] ドデカン、2, 10-ジアザスピロ [6. 6
] トリデカン、2, 9-ジアザスピロ [6. 6] トリデカン-4-エン、2,
 9-ジアザスピロ [6. 6] トリデカン-5-エン、2, 5, 9-トリアザス
 ピロ [6. 6] トリデカン、2-オキサー5, 9-ジアザスピロ [6. 6]
 20 トリデカン、2-チア-5, 9-ジアザスピロ [6. 6] トリデカン環等が
 挙げられる。

本明細書中、



- (式中、全ての記号は前記した記号と同じ意味を表わす。) で示される「1
 25 個のスピロ炭素原子および少なくとも2個の窒素原子を含む、置換基を有し

ていてもよい7～15個の原子からなるスピロ複素環」における「置換基」は、前記のDで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

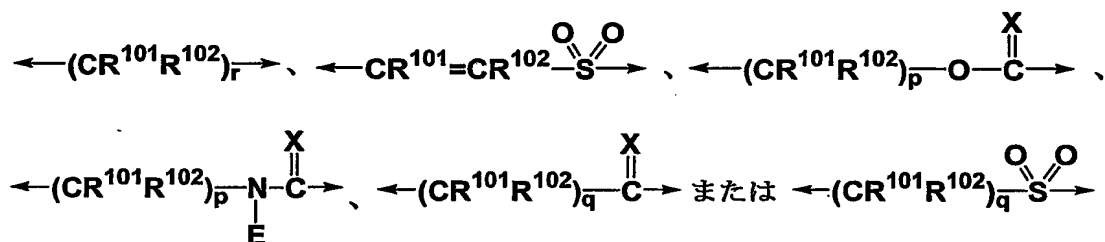
- DまたはGで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」として好ましくは、C3～10の単環または二環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～10員の単環または二環式複素環であり、より好ましくはベンゼン、シクロヘキサン、ピリジン、1,3-チアゾール、フラン、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロピラン、1,3-ベンゾジオキサール、イソキサゾール、または1-ベンゾチオフェン環であり、特段に好ましくはベンゼン環である。

Dで示される「置換基を有していてもよいアルキル基」として好ましくは、C1～6アルキル基であり、より好ましくはメチル、ブチル、イソプロピル基、またはtert-ブチル基である。

- DまたはGで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として好ましくは、1～5個のR¹で置換されていてもよいC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基、C1～8アルコキシ基、もしくはC1～8アルキルチオ基（基中、C1～8アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基等が挙げられ、C1～8アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ基等が挙げられ、R¹としては、例えば水酸基、またはハロゲン原子等が挙げられる。）、炭素環、複素環、-O-（炭素環）、-O-（複素

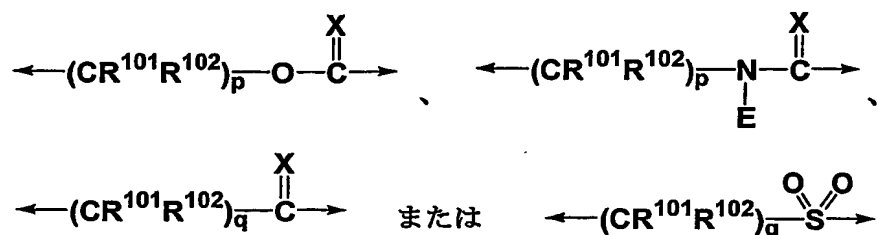
- 環)、水酸基、メルカプト基、アミノ基、 NR^2R^3 基(基中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～8アルキル基を表わす。)、カルボキシ基、C1～6アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C1～6アシル基(例えば、ホルミル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル基等)、オキシ基、およびオキシ基から任意に選択される1～5個の置換基であり、より好ましくはメチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ピリジニル基、オキシ基、フェノキシ基、シクロヘキシル基から任意に選択される1～3個の置換基である。

Wとして好ましくは、水素結合受容基を含む主鎖の原子数1～4のスペーサーが挙げられる。より好ましくは、

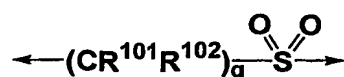


- (基中、rは1～4の整数を表わし、その他の記号は前記の記号と同じ意味を表わす。)

であり、さらに好ましくは



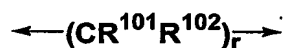
(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。)であり、特段に好ましくは、



(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。)である。

なお、 r 、 p または q が2以上の整数を表わす場合には、それぞれの $-\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ は同じでも、または異なっているもよい。

- 5 Yとして好ましくは、結合手、または



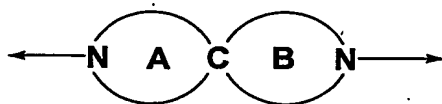
(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。)であり、より好ましくは結合手、または $-\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ 基である。

Xとして好ましくは酸素原子である。

- 10 Eとして好ましくは水素原子である。

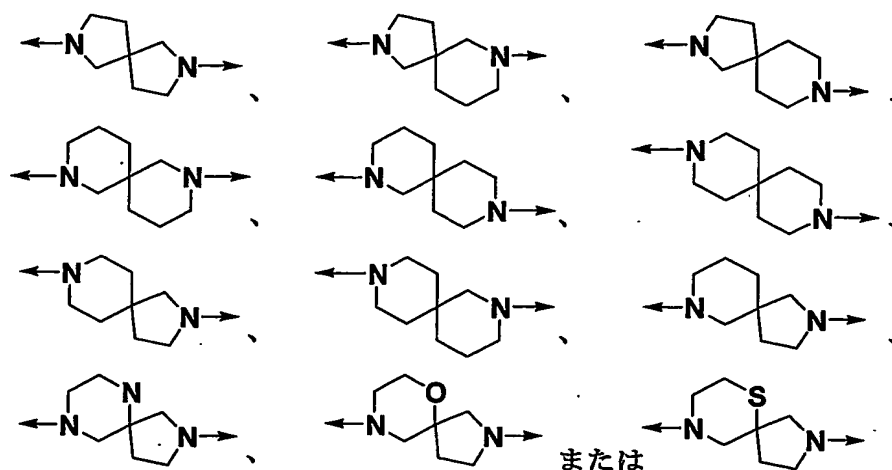
p として好ましくは0または1である。

q として好ましくは0または1である。

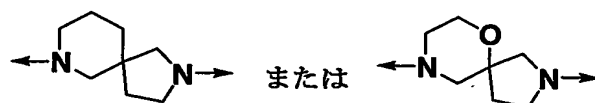


(式中、全ての記号は前記した記号と同じ意味を表わす。)として好ましく

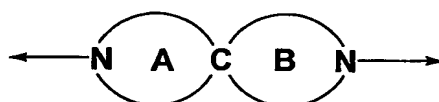
- 15 は、1個のスピロ炭素原子および少なくとも2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい7～15個の原子からなるスピロ複素環である。より好ましくは、置換基を有していてもよい、



(各式中、全ての記号は前記した記号と同じ意味を表わす。) であり、最も好ましくは、置換基を有していてもよい



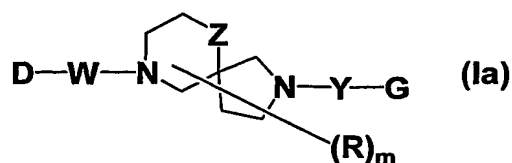
- 5 (式中、全ての記号は前記した記号と同じ意味を表わす。) である。



(式中、全ての記号は前記した記号と同じ意味を表わす。)

- 10 で示される「1個のスピロ炭素原子および少なくとも2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい7～15個の原子からなるスピロ複素環」における「置換基」として好ましくは、オキシ基が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I a)

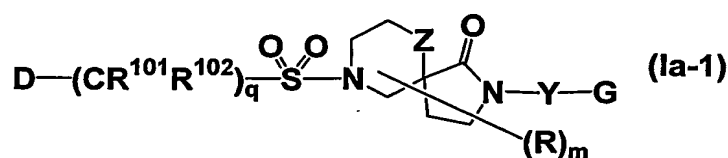


- 15 (式中、Rは置換基を表わし、mは0または1～6の整数を表わし、その他

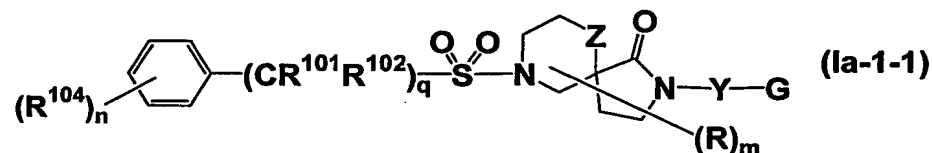
の記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが挙げられる。

5 なお、mが2以上の整数を表わす場合には、それぞれのRは同じでも、または異なっているもよい。

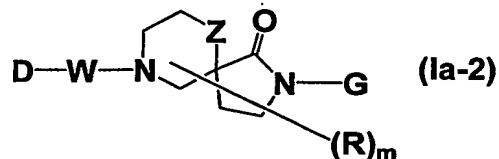
一般式 (I a) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I a-1)



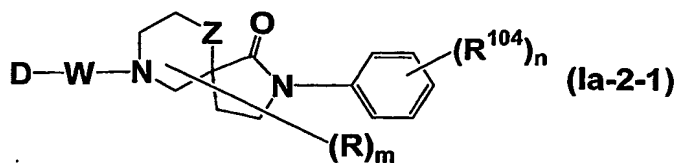
(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物
10 、一般式 (I a-1-1)



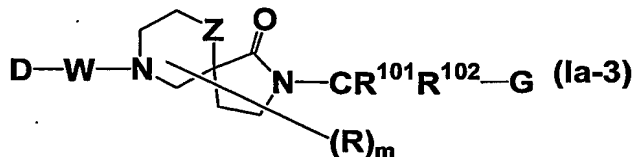
(式中、 R^{104} は前記のDで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わし、nは0または1～5の整数を表わし、その他の記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
15 一般式 (I a-2)



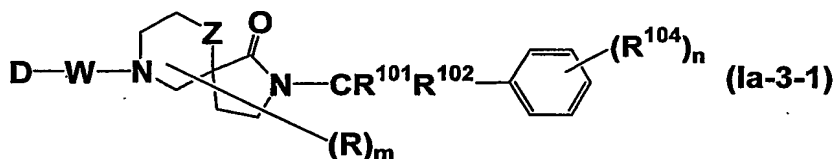
(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物
、一般式 (I a-2-1)



(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I a - 3)



5 (式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I a - 3 - 1)



(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロド

10 ラッグが挙げられる。

より好ましい化合物としては、実施例に示した本発明化合物が挙げられる。

[異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれを全て包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキル
 15 チオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S
 体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性
 20 体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、

ラセミ混合物は、全て本発明に含まれる。

[塩、N-オキシド体および溶媒和物]

一般式 (I) で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるもの全てが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性の低い、水溶性のものが好ましい。

- 5 適当な塩としては、例えばアルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メ
- 10 タンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。

- 一般式 (I) で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式 (I) で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。また、本発明化合物
- 20 のN-オキシド体は、さらに上記のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。

- 一般式 (I) で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物に
- 25 は、上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩、N-オキシド体等の溶媒和物も含まれる。

本発明化合物は、公知の方法で上記の塩、上記のN-オキシド体、または上記の溶媒和物に変換することができる。

[プロドラッグ]

一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとは、生体内において酵素
5 や胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式 (I) で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、一般式 (I) で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）
10 メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；一般式 (I) で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、一般式
15 (I) で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式 (I) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式 (I) で示される化合物のカルボキシ基がエ
20 チルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化
25 合物等）等が挙げられる。これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグ

- は水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻「分子設計」163-198 頁に記載されているような、生理的条件下で一般式 (I) で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式 (I) で示される化合物は同位元素（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等）等で標識されているものもよい。

[薬理活性]

実施例記載以外の薬理試験として、例えば、以下に示す方法がある。

ラット副腎皮質由来ミトコンドリアにおけるプレグネノロン測定：

- 10 ラット副腎皮質由来ミトコンドリアを用いて本発明化合物のステロイド産生能を評価できる。

- SD系雄性ラットにシクロヘキシミド 20 mg/ml 溶液 (1 ml) を腹腔内投与し、その5分後に 10 IU/ml のアドレノコルチコトロピックホルモン (ACTH) 溶液 (0.3 ml) を腹腔内投与する。ACTH投与20分後に頸椎脱臼を行ない、直ちに両側副腎皮質を摘出する。採取した副腎皮質をバッファーA (組成：トリス塩酸 50 mmol/l ; ショ糖 250 mmol/l) 中でホモジナイズした後、 $2,000\text{ g}$ 、 4°C で3分間遠心する。得られた上清を $12,500\text{ g}$ 、 4°C で10分間遠心し、沈渣をバッファーAで2回洗いこんだ後、バッファーB (組成：ショ糖 250 mmol/l ; リン酸カリウムバッファー 10 mmol/l ; トリエタノールアミン 15 mmol/l ; 塩化カリウム 20 mmol/l ; 塩化マグネシウム 5 mmol/l ; トリロスタン： $10\text{ }\mu\text{mol/l}$; SU 10603： $10\text{ }\mu\text{mol/l}$) に懸濁し、実験に用いる。リンゴ酸 (150 mmol/l)、 $\beta\text{-NADP}^+$ (5 mmol/l) および本発明化合物を含むアッセイバッファーを 37°C で5分間インキュベーションする。その後、ラット副腎皮質由来粗ミトコンドリア画分を添加し、さらに 37°C で10分間インキュベーションしてプレグネノロンを

產生させる（化合物の最終濃度： $1\ \mu\text{mol/l}$ ）。インキュベーション後、エタノールを加えて反応を停止し、*n*-ヘキサンを加えて抽出後、蒸発乾固する。残渣をバッファーC（組成：0.1%ゼラチン；リン酸緩衝塩類溶液）に溶解し、遠心後回収した上清を測定用サンプルとして定量する。 $[^3\text{H}]$ プ

- 5 レグネノロン（ $10000\ \text{cpm}$ ； $100\ \mu\text{l}$ ）、抗プレグネノロン抗体（ICN Biomedicals Inc.； $100\ \mu\text{l}$ ）、サンプル（ $100\ \mu\text{l}$ ）を混和し、 4°C で一晩反応させる。反応後、デキストラン/チャコール（ $200\ \mu\text{l}$ ）を加えてよく混和し、氷上で10分間放置した後遠心し、上清の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定する。サンプル中のプレグネノロンは
- 10 検量線から算出する。

ストレッサー負荷による脳内プレグネノロン含量増大に対する本発明化合物の影響：

以下に示す方法によって、MBR拮抗薬の脳内ステロイド産生抑制能を確認することができる。

- 15 ウイスター（Wistar）系雄性ラットを用い、心理的ストレッサーを負荷する（Brain Res., 641, 21-28, 1994）。中央にプラットホームを設けた容器に約10cmの深さまで水を貯める。無処置群のラットは、投与およびストレッサーを負荷されずに、一方、ストレッサー負荷群のラットは、媒体あるいは化合物を経口投与した30分後にラットをプラットホームにのせてスト
- 20 ッサー負荷し、開始1時間後に、マイクロウェーブ・アプリーケーター（室町機械株式会社）でマイクロウェーブを照射（出力：約6.5kW, 照射時間：0.96s）した後、両側海馬を摘出し重量を測定する。海馬をつぶし、これに内部標準物質（ D_4 -プレグネノロン $20\ \text{ng}$ ）、水（ $1\ \text{ml}$ ）、ジエチルエーテル/*n*-ヘキサン（9：1）（ $3\ \text{ml}$ ）を加えて攪拌する。超音波破碎後、再
- 25 度攪拌、 $3,000\ \text{rpm}$ で5分間遠心し、有機層をパスツールピペットで新しいチューブへ移す。水相を再度ジエチルエーテル/*n*-ヘキサン（9：1、3

m l) で抽出操作を行ない、有機層を先の抽出溶液とあわせる。減圧乾固後、残渣を 150 μ l の水/アセトニトリル (1 : 9) で再溶解し、液体クロマトグラフィー/質量分析法 (LC-MS) により測定する。測定条件を以下に示す。

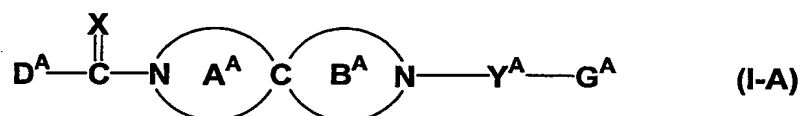
- 5 LC (液体クロマトグラフィー) : ヒューレットパッカード シリーズ 1100、
カラム : Inertsil ODS-3, 3 μ m, 2.1 ϕ \times 100 mm、
温度 : 室温、
移動相 : 5 mmol/l $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4$ /MeCN (10 : 90)、
流速 : 0.2 ml/min、
- 10 注入量 : 40 μ l。
MS (質量分析) : Quattro II (Micromass)、
イオン化法 : 常圧化学イオン化 (APCI)、
positive ; Corona : 3.4 kV、
Sheath gas : N_2 (50 l/hr)、
- 15 Source temperature : 180 $^\circ\text{C}$ 、
Probe temperature : 550 $^\circ\text{C}$ 、
Detection : プレグネノロン (Pregnenolone) : m/z 317.2 (cone : 10 V)、
 D_4 -プレグネノロン (D_4 -pregnenolone) : m/z 321.2 (cone : 10 V)。

[本発明化合物の製造方法]

- 20 一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法、例えばコンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版) (Richard C. Larock 著、John Wiley & Sons Inc、1999) に記載された方法等を適宜改良した、例えば以下に示す方法、または実施例に示す方法を
- 25 組み合わせることによって製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前

記した一般式 (I) の薬学的に許容される塩として記載されたものを用いることができる。

[A] 一般式 (I) で示される化合物のうち、Wが $-C(=X)-$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A)

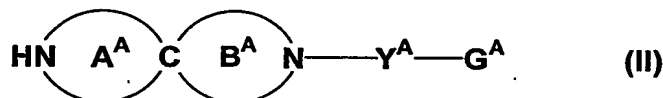


5

(式中、環 A^A 、環 B^A 、 D^A 、 G^A および Y^A は、それぞれ前記した環 A、環 B、D、G および Y と同じ意味を表わすが、環 A^A 、環 B^A 、 D^A 、 G^A および Y^A によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基およびメルカプト基は必要に応じて保護されているものとし、その他の記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の 1) または 2) の方法によって製造することができる。

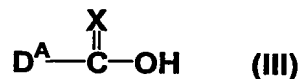
10

1) 一般式 (I-A) で示される化合物は、一般式 (II)



15

(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)



20

(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応またはチオアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (III) で示される化合物の反応としては、例えば、(1) 酸ハライドを用いる方法、(2) 混合酸無水物を用いる方法、(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば一般式 (III) で示される化合物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（例えば、オキザリルクロリド、チオニルクロリド等）と-20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、一般式 (II) で示される化合物と有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等）中または無溶媒で、-20℃～還流温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等）中、相間移動触媒（例えば、テトラブチルアンモニウムクロリド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等）の存在下または非存在下、アルカリ水溶液（例えば、炭酸水素ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液等）を用いて、一般式 (II) で示される化合物と-20℃～還流温度で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば一般式 (III) で示される化合物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（例えば、ピバロイルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド等）、または酸誘導体（例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、-20℃～還流温度で反応させ、得られた混合酸無水物を塩

基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、一般式 (II) で示される化合物
5 と -20℃～還流温度で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば一般式 (III) で示される化合物と一般式 (II) で示される化合物を、有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルア
10 ミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン
15 酸環状無水物 (1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシベンズotリアゾール (HOBt) を用いるかまたは用いないで、-20℃～還流温度で反応させることにより行なわれる。

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

20 カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、(1) アルカリ加水分解、(2) 酸性条件下における脱保護反応、(3) 加水素分解による脱保護反応、(4) シリル基の脱保護反応、(5) 金属を用いる脱保護反応、(6) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

25 これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、

メタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) もしくは炭酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)

- 5 またはその水溶液あるいはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

- (2) 酸条件下における脱保護反応は、例えば有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機酸 (例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-
10 トルエンスルホン酸等)、または無機酸 (例えば、塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (例えば、臭化水素/酢酸等) 中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0～100℃の温度で行なわれる。

- (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば溶媒 (例えば、エーテル系 (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシ
15 エタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (例えば、アセトニトリル等)、アミド系 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等) 中、触媒 (例えば、
20 パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等) の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

- (4) シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等) 中、テトラブチルアンモニウム
25 フルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

- (5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば酸性溶媒 (例えば、酢酸、pH

4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液) 中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

- (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬 (例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸 (例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等) および/または有機塩 (例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等) の存在下、ホスフィン系試薬 (例えば、トリフェニルホスフィン等) の存在下または非存在下、金属錯体 (例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0)、二塩化ビス (例えば、トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、酢酸パラジウム (II)、塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 等) を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) (T.W.Greene 著、John Wiley & Sons Inc、1999) に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

- カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、tert-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基、p-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

- 水酸基の保護基としては、例えばメチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (

TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

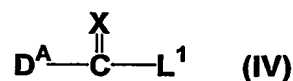
アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

メルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基等が挙げられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基は、上記したもの限定されず、容易にかつ選択的に脱離できる基であればよい。例えば、前記したプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシスに記載されたものが用いられる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

2) 一般式 (I-A) で示される化合物は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IV)



(式中、 L^1 は、ハロゲン原子、イミダゾリル基等の脱離基を表わし、その他の記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、

さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

- 一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IV) で示される化合物の反応は、例えば一般式 (IV) で示される化合物を塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、一般式 (II) で示される化合物と有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等）中、 -20°C ～還流温度で反応させることにより行なわれる。また、一般式 (IV) で示される化合物を有機溶媒（例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等）中、相間移動触媒（例えば、テトラブチルアンモニウムクロリド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等）の存在下または非存在下、アルカリ水溶液（例えば、炭酸水素ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液等）を用いて、一般式 (II) で示される化合物と $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なうこともできる。

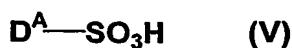
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- [B] 一般式 (I) で示される化合物のうち、Wが $-\text{SO}_2-$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-B)



（式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の1) または2) の方法によって製造することができる。

- 1) 一般式 (I-B) で示される化合物は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (V)

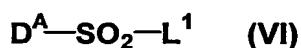


(式中、 D^A は前記の記号と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

- 5 一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (V) で示される化合物の反応としては、例えば (1) 酸ハライドを用いる方法、(2) 混合酸無水物を用いる方法、(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。これらの方法は前記した方法に準じて行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 10 2) 一般式 (I-B) で示される化合物は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VI)

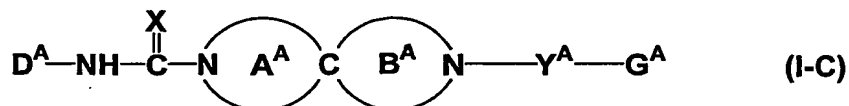


- 15 (式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VI) で示される化合物の反応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IV) で示される化合物の反応に準じた方法により行なうことができる。

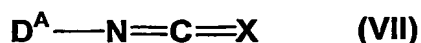
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 20 [C] 一般式 (I) で示される化合物のうち、 W が $-NH-C(=X)-$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-C)



(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

一般式 (I-C) で示される化合物は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VII)



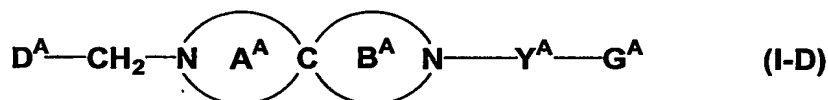
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応
5 に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造
することができる。

一般式 (II) で示される化合物と一般式 (VII) で示される化合物との反応
は、例えば有機溶媒 (例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒド
ロフラン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、
10 N, N-ジメチルホルムアミド等) 中、0℃～還流温度で行なうことができ
る。

この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

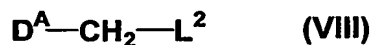
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

[D] 一般式 (I) で示される化合物のうち、Wが-CH₂-を表わす化
15 合物、すなわち一般式 (I-D)



(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物
は、以下の1) または2) の方法によって製造することができる。

1) 一般式 (I-D) で示される化合物は、前記した一般式 (II) で示さ
20 れる化合物と、一般式 (VIII)



(式中、L²はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基 (OMs 基)、p-
トルエンスルホニルオキシ基 (OTs 基)、トリフルオロメタンスルホニル
オキシ基 (OTf 基)、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキ

ルスルホニル基、ヒドロキシスルホニル基等の脱離基を表わし、その他の記号は前記の記号と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

- 5 一般式 (II) で示される化合物と一般式 (VIII) で示される化合物との反応は、例えば有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、エチルメチルケトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセタミド、酢酸エチル等) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等) 存在下、および触媒 (例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等) の存在下または非存在下、0℃～還流温度で行なうことができる。
- 10

- 15 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

2) 一般式 (I-D) で示される化合物は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IX)



- (式中、D^Aは前記の記号と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元的アルキル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。
- 20

還元的アルキル化反応は、一般式 (II) で示される化合物と一般式 (IX) で示される化合物から生成するイミンを単離した後還元してもよく、また反応系中にイミンを生成させ、単離せずに (ワンポットで) 還元してもよい。

- 25 上記イミンの生成反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ベン

ゼン、トルエン等) 中、脱水剤(無水硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブ(商品名)等)の存在下または非存在下、酸(塩酸、酢酸等)の存在下または非存在下、20℃～還流温度で行なわれる。

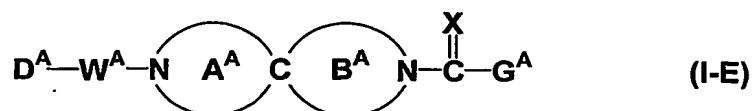
上記イミンの還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸、メタノール、エタノールおよびこれらの混合物等)中、還元剤(水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、ジイソブチルアルミニウムヒドライド等)の存在下、0～40℃の温度で行なうか、または溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(N, N-ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、0～200℃の温度で行なわれる。

ワンポットで行なう還元的アルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等)中、還元剤(水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム、水素化ホウ素ナトリウム等)の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

25 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

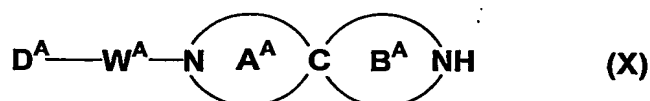
[E] 一般式(I)で示される化合物のうち、Yが-C(=X)-を表

わす化合物、すなわち一般式 (I-E)

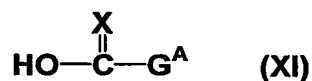


- (式中、 W^{A} は、前記した W と同じ意味を表わすが、 W^{A} によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基およびメルカプト基は必要に応じて保護されているものとし、その他の記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の1) または2) の方法によって製造することができる。

1) 一般式 (I-E) で示される化合物は、一般式 (X)



- 10 (式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XI)

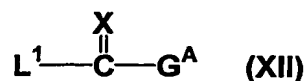


- (式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応またはチオアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

一般式 (X) で示される化合物と、一般式 (XI) で示される化合物の反応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (III) で示される化合物の反応に準じた方法により行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 20 2) 一般式 (I-E) で示される化合物は、前記した一般式 (X) で示される化合物と、一般式 (XII)

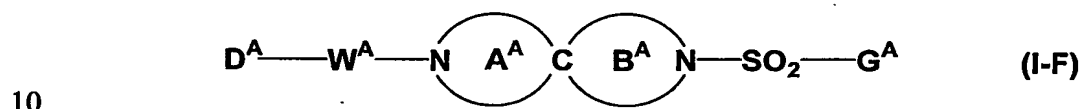


(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付することによっても製造することができる。

5 一般式 (X) で示される化合物と、一般式 (XII) で示される化合物の反応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IV) で示される化合物の反応に準じた方法により行なうことができる。

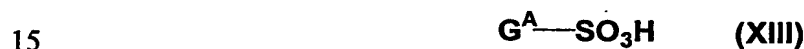
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

[F] 一般式 (I) で示される化合物のうち、Y が $-SO_2-$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-F)



(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の 1) または 2) の方法によって製造することができる。

1) 一般式 (I-F) で示される化合物は、前記した一般式 (X) で示される化合物と、一般式 (XIII)



(式中、 G^A は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付することによっても製造することができる。

20 一般式 (X) で示される化合物と、一般式 (XIII) で示される化合物の反応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (V) で示される化合物の反応に準じた方法により行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

2) 一般式 (I-F) で示される化合物は、前記した一般式 (X) で示される化合物と、一般式 (XIV)

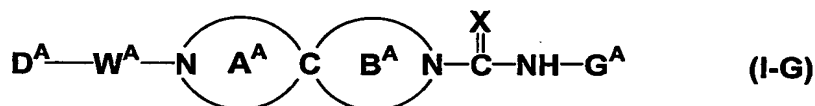


(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- 5 一般式 (X) で示される化合物と、一般式 (XIV) で示される化合物の反応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VI) で示される化合物の反応に準じた方法により行なうことができる。

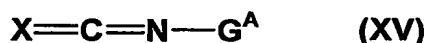
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- [G] 一般式 (I) で示される化合物のうち、Y が $-C(=X)-NH-$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-G)



(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

- 15 一般式 (I-G) で示される化合物は、前記した一般式 (X) で示される化合物と、一般式 (XV)



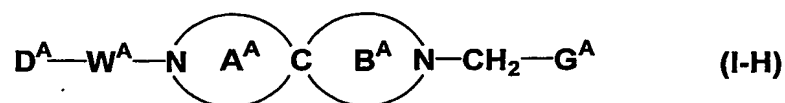
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- 20 一般式 (X) で示される化合物と一般式 (XV) で示される化合物との反応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VII) で示される化合物の反応に準じた方法により行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- [H] 一般式 (I) で示される化合物のうち、Y が $-CH_2-$ を表わす化

合物、すなわち一般式 (I-H)



(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の 1) または 2) の方法によって製造することができる。

- 5 1) 一般式 (I-H) で示される化合物は、前記した一般式 (X) で示される化合物と、一般式 (XVI)



- (式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって
10 も製造することができる。

一般式 (X) で示される化合物と一般式 (XVI) で示される化合物との反応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VIII) で示される化合物の反応に準じた方法により行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 15 2) 一般式 (I-H) で示される化合物は、前記した一般式 (X) で示される化合物と、一般式 (XVII)

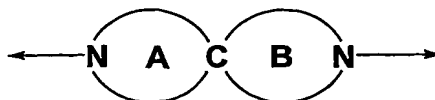


- (式中、 G^A は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元的アルキル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すこと
20 によっても製造することができる。

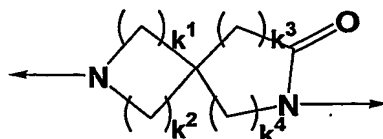
一般式 (X) で示される化合物と一般式 (XVII) で示される化合物との反応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物の反応に準じた方法により行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

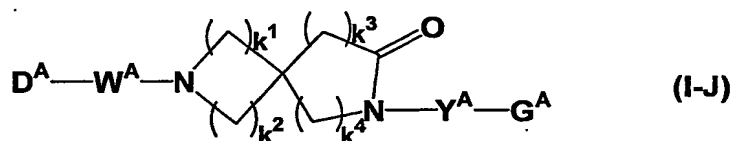
[J] 一般式 (I) で示される化合物のうち、



(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) が、

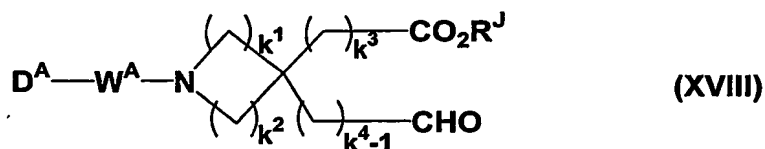


- 5 (式中、左向きの矢印はWと結合し、右向きの矢印はYと結合することを表わし、 k^1 、 k^2 および k^3 はそれぞれ独立して、0または1～5の整数を表わし、 k^4 は1～5の整数を表わすが、 k^1 、 k^2 、 k^3 および k^4 の総和は3～11である。) である化合物、すなわち一般式 (I-J)

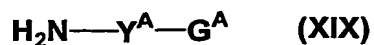


- 10 (式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

一般式 (I-J) で示される化合物は、一般式 (XVIII)



- 15 (式中、 R^J はメチル基、エチル基、ベンジル基等のカルボキシル基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XIX)



(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元的アルキル化反応、続いて閉環反応に付し、さらに必要に応じて保護

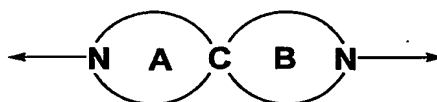
基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

一般式 (XVIII) で示される化合物と一般式 (XIX) で示される化合物との還元的アルキル化反応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物との還元的アルキル化反応に準じた方法により行なうことができる。

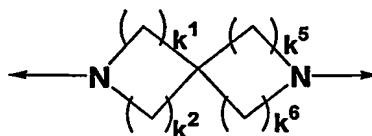
続いて行なう閉環反応は、例えば有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセタミド、酢酸エチル等）中、塩基（例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）存在下または非存在下、40℃～還流温度で行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

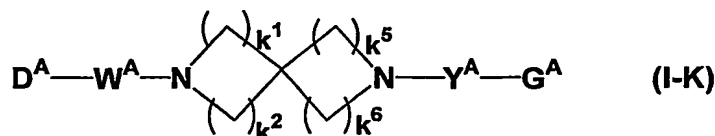
[K] 一般式 (I) で示される化合物のうち、



(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) が、

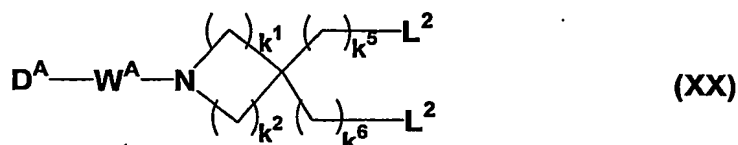


(式中、左向きの矢印はWと結合し、右向きの矢印はYと結合することを表わし、 k^5 および k^6 はそれぞれ独立して、1～5の整数を表わし、その他の記号は前記の記号と同じ意味を表わすが、 k^1 、 k^2 、 k^5 および k^6 の総和は4～12である。) である化合物、すなわち一般式 (I-K)



(式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

一般式 (I - K) で示される化合物は、一般式 (XX)



- 5 (式中、全ての記号は前記の記号と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、前記した一般式 (XIX) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

- 一般式 (XX) で示される化合物と一般式 (XIX) で示される化合物との反応は、例えば有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセタミド等) 中、塩基 (例えば、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等) 存在下、0℃～還流温度で行なうことができる。
- 10 15

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 出発原料または試薬として用いる一般式 (II) ~ (XX) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば前記したコンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズに記載された方法等を用いることで容易に製造することができる。
- 20

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー (例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等) に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば常圧

下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

5 いし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[毒性]

一般式 (I) で示される化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[発明の効果]

- 10 一般式 (I) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ（以下、本発明化合物と略す場合がある。）は、MBRに親和性を有するため、例えばストレッサーによって誘発、増悪および／または再燃される疾患やストレスに起因する疾患等の予防および／または治療に有用である。
- 15 ストレッサーによって誘発、増悪および／または再燃される疾患やストレスに起因する疾患としては、例えば、ストレスに起因する中枢性疾患（例えば、不安関連疾患（神経症、心身症、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害（SAD）、パニック障害、多動性障害、注意欠陥、人格障害、双極性障害、自閉症等）、睡眠障害、うつ病、反応性うつ病、てんかん、パーキンソン病、パーキンソン症候群、統合失調症、自律神経失調症、ハンチントン病、アルツハイマー病、情動障害、認知障害、偏頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、外傷後ストレス障害（PTSD）、解離性障害、不眠症、神経性嘔吐、神経性咳嗽、心因性痙攣発作、心因性失神発作、職場不適応、燃え尽き症候群、慢性疲労症候群、書痙、痙攣性斜頸等）、ストレスに起因する呼吸器系疾患（例えば、喘息、気管支喘息、過換気症候群、喉頭痙攣、慢性閉塞性肺疾患等）、ストレスに起因する消化器系疾患（例えば、過敏性腸症候群、消化
- 20
- 25

- 性潰瘍、機能性消化不良症、胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、胆道ジスキネジー、食道痙攣、胃アトニー、空気嚥下症、慢性肝炎、慢性膵炎等）、ストレスに起因する循環器系疾患（例えば、本態性高血圧、不整脈、（神経性）狭心症、本態性低血圧、起立性調節障害、心筋梗塞、動脈硬化、めまい等
- 5））、ストレスに起因する泌尿器系・生殖器系疾患（例えば、排尿障害、神経性頻尿（過敏性膀胱）、夜尿症、遺尿症、心因性尿閉、インポテンツ、勃起不全、前立腺症、尿道症候群等）、ストレスに起因する婦人科系疾患（例えば、更年期障害、月経痛、月経異常、月経前症候群、不妊症、不感症、悪阻、流早産等）、ストレスに起因する内分泌・代謝系疾患（例えば、神経性食
- 10思不振症、摂食障害、拒食症、過食症、バーター症候群、甲状腺機能亢進症、糖尿病、心因性多飲症、肥満症、反射性低血糖等）、ストレスに起因する眼科系疾患（例えば、眼精疲労、中心性網膜炎、飛蚊症、眼瞼痙攣、原発性緑内障、めまい等）、ストレスに起因する耳鼻咽喉科系疾患（例えば、耳鳴り、めまい、心因性難聴、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、嗅覚障害、吃音、失声症等）、ストレスに起因する口腔外科・歯科系疾患（例えば、顎関節症、舌咽神経痛、突発性舌痛症、口内炎、歯痛、口臭症、唾液分泌異常、歯ぎしり等）、ストレスに起因する外科・整形外科系疾患（例えば、術後腹部神経症、ダンピング症候群、頻回施術症、形成後神経症、関節リウマチ、腰痛症、頸肩腕症候群、肩こり、結合織炎、多発関節痛、全身性筋痛症、痛
- 20風等）、ストレスに起因する皮膚系疾患（例えば、慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、多汗症、湿疹、皮膚掻痒症、凹形脱毛症等）およびストレスに起因するその他の疾患（例えば、がん、全身性エリスマトーデス等）が挙げられる。

- 本発明化合物は、1）本発明化合物の予防および／または治療効果の補完
- 25 および／または増強、2）本発明化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または3）本発明化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合

わせて、併用剤として投与してもよい。

本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっているもよい。

他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド（DNA、RNA、遺伝子）、アンチセンス、デオイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、本発明化合物1質量部に対し、他の薬剤を0.01～100質量部用いればよい。他の薬剤は以下に示す同種群および異種群から任意に1種または2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、下記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明化合物と併用してもよい他の薬剤としては、例えば、抗不安薬（例えば、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、チエノジアゼピン系抗不安薬、非ベンゾジアゼピン系抗不安薬、セロトニン作動薬、CRF拮抗薬、タキキニンNK₁拮抗薬等）、抗うつ薬（例えば、三環式抗うつ薬、四環式抗うつ薬、モノアミン遊離薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、モノアミン再取込み阻害薬（SSRI、SNRI）、CRF拮抗薬、タキキニンNK₁拮抗薬、ニューロ

- テンシン拮抗薬等)、抗パーキンソン薬(例えば、抗コリン薬、ドパミン作動薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬等)、統合失調症治療薬(例えば、ドパミン拮抗薬等)、抗てんかん薬(例えば、バルビツール酸系抗てんかん薬、ヒダントイン系抗てんかん薬等)、抗めまい薬、喘息治療薬(例えば、気
- 5 管支拡張薬、 α 受容体作動薬、 β_2 受容体作動薬、キサンチン誘導体、吸入ステロイド、抗コリン薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬等)、消化性潰瘍治療薬(例えば、攻撃因子抑制薬、抗ペプシン薬、制酸薬、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬、抗ガストリン薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、抗コリン薬、防御因子増強薬、プロスタグランジン誘導体等)、消化管機
- 10 能調整薬・消化管運動促進薬(例えば、整腸薬、CCK-A拮抗薬、ニューロテンシン拮抗薬、オピオイド作動薬、ムスカリン作動薬、5-HT $_4$ 作動薬、5-HT $_3$ 拮抗薬等)、止瀉薬(例えば、止痢薬、オピオイド μ 受容体刺激薬等)、瀉下薬(例えば、膨張性下剤、塩類下剤、刺激性下剤、親和性ポリ
- 15 薬、 α_1 受容体遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンI I 受容体遮断薬等)、抗不整脈薬(例えば、ナトリウム拮抗薬、 β 受容体遮断薬、カリウム拮抗薬、カルシウム拮抗薬等)、強心薬(例えば、ホスホジエステラーゼ阻害薬、強心配糖体、 β 受容体作動薬等)、排尿障害治療薬(例えば、頻尿治療薬、抗コリン薬、ムスカリン作動(拮抗)薬、タキキニ
- 20 ンNK $_1$ 拮抗薬、NK $_2$ 拮抗薬等)等が挙げられる。

上記併用剤により予防および/または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する疾患であればよい。

- 本発明化合物の過敏性腸症候群に対する予防および/または治療効果の補
- 25 完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば抗不安薬(例えば、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、チエノジアゼピン系抗不安薬、非ベンゾジ

- アゼピン系抗不安薬、セロトニン作動薬、CRF拮抗薬等)、抗うつ薬(例えば、モノアミン遊離薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、モノアミン再取り込み阻害薬(SNRI、SSRI)、CRF拮抗薬、ニューロテンシン拮抗薬、三環式抗うつ薬、四環式抗うつ薬等)、抗コリン薬、消化管機能調整薬
- 5 ・消化管運動促進薬(例えば、整腸薬、CCK-A拮抗薬、ニューロテンシン拮抗薬、オピオイド作動薬、ムスカリン作動薬、5-HT₄作動薬等)、止瀉薬(例えば、止痢薬、オピオイドμ受容体刺激薬等)、瀉下薬(例えば、膨張性下剤、塩類下剤、刺激性下剤、親和性ポリアクリル樹脂等)、粘膜麻痺薬、自律神経調節薬、カルシウム拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、
- 10 セロトニン拮抗薬(例えば、5-HT₃拮抗薬、5-HT₄拮抗薬)、ダリフェナジン、ポリカルボフィルカルシウム等が挙げられる。

- 本発明化合物の胃・十二指腸潰瘍に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば消化性潰瘍治療薬(例えば、攻撃因子抑制薬、抗ペプシン薬、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体
- 15 拮抗薬、抗ガストリン薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、抗コリン薬、防御因子増強薬、プロスタグランジン誘導体、メサラジン、サラゾスルファピリジン等)、抗コリン薬、胃粘膜麻酔薬、抗不安薬(例えば、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、チエノジアゼピン系抗不安薬、非ベンゾジアゼピン系抗不安薬、セロトニン作動薬、CRF拮抗薬等)、ドパミン拮
- 20 抗薬等が挙げられる。

- 本発明化合物の潰瘍性大腸炎に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えばメサラジン、サラゾスルファピリジン、消化性潰瘍治療薬(例えば、攻撃因子抑制薬、抗ペプシン薬、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、抗ガストリン薬、プロトンポン
- 25 プ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、抗コリン薬、防御因子増強薬、プロスタグランジン誘導体等)、抗コリン薬、ステロイド薬、5-リポキシゲナー

ゼ阻害剤、抗酸化薬、LTB₄拮抗薬、局所麻酔薬、免疫抑制薬、防御因子増強薬、メタロプロテアーゼ阻害剤等が挙げられる。

本発明化合物の胆道ジスキネジーに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えばセルレイン、鎮
5 痙薬、COMT（カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ）阻害薬、コリン作動薬、抗コリン薬、抗不安薬、利胆薬、抗うつ薬、CCK-A拮抗薬等が挙げられる。

本発明化合物の空気嚥下症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば整腸薬、抗不安薬、自
10 律神経調整薬、線維製剤、消化酵素剤、ガス吸着剤、腸管運動促進薬等が挙げられる。

本発明化合物の慢性肝炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば肝水解物製剤、ポリエ
15 ホスファチジルコリン、グリチルリチン製剤、プロトポルフィリンナトリウム、ウルソデオキシコール酸、ステロイド薬、抗コリン薬、制酸薬、プロパゲルマニウム、脂質過酸化酵素阻害剤等が挙げられる。

本発明化合物の慢性膵炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば蛋白分解酵素阻害剤、胃
20 酸分泌抑制薬、鎮痙薬（例えば、COMT阻害剤、抗セロトニン薬等）、非ステロイド性消炎鎮痛薬、中枢性鎮痛薬、鎮静薬、消化酵素剤、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、抗うつ薬、胃粘膜局所麻酔薬、消化管機能調整薬（CCK-A拮抗薬）等が挙げられる。

本発明化合物の食道痙攣に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば食道運動機能調整薬、抗
25 不安薬、自律神経調整薬等が挙げられる。

本発明化合物の胃アトニーに対する予防および／または治療効果の補完お

よび／または増強のための他の薬剤としては、例えば消化管運動促進薬、消化酵素剤、精神安定薬等が挙げられる。

本発明化合物の機能性消化不良症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば制酸薬、ヒスタ

- 5 ミンH₂受容体拮抗薬、消化管機能調節薬、消化管運動促進薬、抗不安薬、精神安定薬、消化酵素薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、抗コリン薬、防御因子増強薬、ドパミン拮抗薬等が挙げられる。

抗不安薬としては、例えば、ジアゼパム、オキサゾラム、フルニトラゼパム、アルプラゾラム、エチゾラム、フルタゾラム、ロラゼパム、ロフラゼプ酸エ

- 10 チル、トフィソパム、クロチアゼパム、γオリザノール等が挙げられる。

三環式抗うつ薬としては、例えば、アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン、ノルトリプチリン、デシプラミン、アモキサピン等が挙げられる。

- 15 四環式抗うつ薬としては、例えば、ミアンセリン、マプロチリン等が挙げられる。

モノアミン再取り込み阻害薬としては、例えば、トラゾドン、フルボキサミン等が挙げられる。

抗パーキンソン薬としては、例えば、レボドパ、アマンタジン、セレギリン、プロモクリプチン、プラミペキソール、抗コリン薬等が挙げられる。

- 20 抗コリン薬としては、例えばトリヘキシフェニジル、ビペリデン、臭化イプラトロピウム、臭化メペンゾラート等が挙げられる。

抗てんかん薬としては、例えば、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、クロナゼパム等が挙げられる。

- 25 抗めまい薬としては、例えば、ジフェニドール、ベタヒスチン等が挙げられる。

喘息治療薬としては、例えば、エフェドリン、オルシプレナリン、サルブ

タモール、プロカテロール、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、抗コリン薬、吸入ステロイド薬等が挙げられる。

吸入ステロイド薬としては、例えば、ベクロメタゾン、プレドニゾン等が挙げられる。

- 5 抗ペプシン薬としては、例えば、スクラルファート等が挙げられる。

制酸薬としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミニウム等が挙げられる。

ヒスタミンH₂受容体拮抗薬としては、例えば、ファモチジン、ラニチジン、シメチジン、ロキサチジン等が挙げられる。

- 10 抗ガストリン薬としては、例えば、プログルミド等が挙げられる。

プロトンポンプ阻害薬としては、例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール等が挙げられる。

ムスカリン受容体拮抗薬としては、例えば、ピレンゼピン等が挙げられる。

- 15 防御因子増強薬としては、例えば、ゲファルナート、テプレノン、スクラルファート、アルジオキサ、塩酸セトラキサート、オルノプロスチル等が挙げられる。

プロスタグランジン誘導体としては、例えば、オルノプロスチル、ミソプロストール等が挙げられる。

- 20 消化管機能調節薬としては、例えば、シサプリド、ドンペリドン、スルピリド、メトクロプラミド、アロセトロン、マレイン酸トリメブチン等が挙げられる。

消化管運動促進薬としては、例えば、シサプリド、テガセロド、塩酸ベタネコール等が挙げられる。

止瀉薬としては、例えば、ロペラミド等が挙げられる。

- 25 膨張性下剤としては、例えば、メチルセルロース、カルメロース、ラクツロース等が挙げられる。

塩類下剤としては、例えば、硫酸マグネシウム、酸化マグネシウム等が挙げられる。

刺激性下剤としては、例えば、ピコスルファート、ラクツロース、ヒマシ油、センナ、大黄等が挙げられる。

- 5 血圧降下薬としては、例えば、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、アテノロール、アロチノール、カルテオロール、プロプラノロール、メトプロロール、プラゾシン、カプトプリル、エラナプリル、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム等が挙げられる。

- 10 抗不整脈薬としては、例えば、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、リドカイン、メキシレチン、プロプラノロール、アミオダロン、ベラパミル等が挙げられる。

強心薬としては、例えば、ジギトキシン、ジゴキシン、ドパミン、ドブタミン、アミノフィリン、ミルノリン等が挙げられる。

- 15 利尿障害治療薬としては、例えば、オキシブチニン、タムスロシン、プロピペリン等が挙げられる。

局所麻酔薬としては、例えば、リドカイン、オキセサゼイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸コカイン、塩酸テトラカイン等が挙げられる。

免疫抑制薬としては、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、FTY720等が挙げられる。

- 20 自律神経調整薬としては、例えば、γオリザノール等が挙げられる。

利胆薬としては、例えば、ウルソデオキシコール酸等が挙げられる。

本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 25 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、100 μgから1000mgの範

図で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、 $50\mu\text{g}$ から 500mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記
- 5 投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

- 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を投与する際には、例えば経口投与のための内服用固形剤、内服液剤および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。
- 10

経口投与のための内服用固形剤には、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。カプセル剤には、例えばハードカプセルおよびソフトカプセル等が挙げられる。

- このような内服用固形剤においては、例えば1種または2種以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。
- 15
- 20

- 25 経口投与のための内服液剤には、例えば薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等が含まれる。このような液剤におい

ては、1種または2種以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

- 5 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらは1種または2種以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。
- 10 軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、1種または2種以上の活性物質を基剤に混和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（例えば、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エ
- 15 テル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（例
- 20 えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの
- 25 1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、1種または2種以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、1種または2種以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（例えば、2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、1種または2種以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知のものあるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水

、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、
5 1種または2種以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

10 リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、1種または2種以上の活性物を水、アルコール（例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの1種または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。
15 よい。

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691
20 号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、1種または2種以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリ
25 ール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤

(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80 (登録商標) 等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または

5 無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、1 種または 2 種以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤

10 の溶剤としては、例えば滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤 (例えば、植物油等) 等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤 (例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、緩衝化剤 (例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、界面活性化剤 (例えば、ポリソルベート 80 (商品名)、ステアリン酸ポリオキシシル 4

15 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等)、安定化剤 (例えば、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等)、防腐剤 (例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等) 等を必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅

20 菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤には、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

25 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤 (例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、着色剤、緩衝化剤 (例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナト

リウム等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、増粘剤(例えば、カリボキシビニルポリマー等)、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

- 5 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤(例えば、ステアリン酸およびその塩等)、結合剤(例えば、デンプン、デキストリン等)、賦形剤(例えば、乳糖、セルロース等)、着色剤、防腐剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

- 10 吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器(例えば、アトマイザー、ネブライザー等)が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には、通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、1種または2種以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

15 発明を実施するための最良の形態

- 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRは¹H NMRの測定値であり、NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示し、特に断わらない場合は、重クロロホルム(CDCl₃)を用いた。
- 20

- 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name(登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製)またはACD/Nameバッチ(登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製)を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。
- 25

実施例 1 : 1-tert-ブチル 3-エチル ピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート

ニペコチン酸エチル (15.5 mL, 99.8 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、この溶液に氷冷下で、二炭酸ジ-tert-ブチル (21.8 g, 10.0 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (25.5 g) を得た。

TLC : R_f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR : δ 1.26 (t, J=7.14 Hz, 3 H), 1.55 (m, 12 H), 2.03 (m, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.96 (s, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.13 (m, 3 H)。

実施例 2 : 1-tert-ブチル 3-エチル 3-アシルピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート

リチウムジイソプロピルアミド (2.0 mmol/L テトラヒドロフラン-ヘプタン-エチルベンゼン混合溶液, 22.5 mL, 45.0 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) 中に加え、この溶液を -78 °C に冷却し、実施例 1 で製造した化合物 (7.72 g, 30.0 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を 30 分かけて滴下し、1 時間攪拌した。この反応溶液に臭化アシル (3.9 mL, 45.1 mmol) を滴下し、-78 °C にて 1 時間攪拌した。徐々に室温まで昇温し、1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製することで、以下の物性値を有する標題化合物 (8.25 g) を得た。

TLC : R_f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR : δ 1.25 (t, J=7.14 Hz, 3 H), 1.53 (m, 12 H), 1.99 (m, 1 H), 2.21 (dd, J=13.82, 7.60 Hz, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 3.34 (m, 3 H), 3.82 (m, 1 H),

4.13 (m, 2 H), 5.05 (m, 2 H), 5.70 (m, 1 H)。

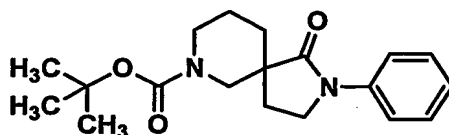
実施例 3 : 1-tert-ブチル 3-エチル 3-(2-オキソエチル) ピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート

実施例 2 で製造した化合物 (1.01 g, 3.40 mmol) をジクロロメタン (17 mL) に溶解し、指示薬としてスーダンIIIを痕跡量加え、この溶液を 60℃ に冷却し、オゾンガスを通じながら、反応溶液が淡赤色から無色に変わるまで約 15 分間攪拌した。反応溶液にアルゴンガスを 10 分間通じた後、ジメチルスルフィド (10.0 mL, 136 mmol) を滴下した。徐々に室温まで昇温後、一晩攪拌した。濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製することで、以下の物性値を有する標題化合物 (784 mg) を得た。

TLC : R_f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR : δ 1.25 (t, J=7.14 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.62 (m, 2 H), 1.75 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.82 (m, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 3.81 (m, 2 H), 4.17 (q, J=7.14 Hz, 2 H), 9.73 (m, 1 H)。

実施例 4 : tert-ブチル 1-オキソ-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボキシレート



実施例 3 で製造した化合物 (828 mg, 2.77 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、アニリン (0.50 mL, 5.49 mmol)、酢酸 (3 mL) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (886 mg, 4.18 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲル

ルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）にて精製し、中間体（１.２３ｇ）をアニリンとの混合物として得た。この混合物をエタノール（８ｍＬ）に溶解し、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸を加え、ヘキサノン酢酸エチルにて抽出した。有機層を１Ｎ塩酸（２回）、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物（７９５ｍｇ）を得た。

TLC: R_f 0.33（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）；

NMR: δ 1.60 (m, 12 H), 1.98 (m, 2 H), 2.21 (m, 1 H), 2.89 (m, 2 H), 3.99 (m, 4 H), 7.15 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.65 (d, J=7.14 Hz, 2 H)。

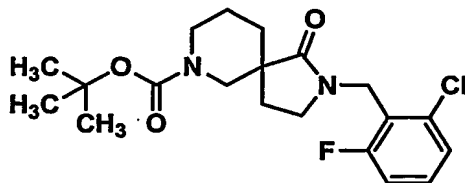
実施例４（１）：tert-ブチル 1-オキソ-2-（4-フェノキシフェニル）-2,7-ジアザスピロ〔４.５〕デカン-7-カルボキシレート

アニリンの代わりに４-フェノキシアニリンを用いて、実施例４で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

15 TLC: R_f 0.46（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）；

NMR: δ 1.61 (m, 12 H), 1.98 (m, 2 H), 2.21 (m, 1 H), 2.85 (m, 2 H), 3.92 (m, 4 H), 7.03 (m, 5 H), 7.32 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H)。

実施例５：tert-ブチル 2-（2-クロロ-6-フルオロベンジル）-1-オキソ-2,7-ジアザスピロ〔４.５〕デカン-7-カルボキシレート



20

実施例３で製造した化合物（３４６ｍｇ，１.０３ｍｍｏｌ）をN,N-ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）に溶解し、２-クロロ-6-フルオロベンジルアミン（１６６ｍｇ，１.０４ｍｍｏｌ）、酢酸（１ｍＬ）および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（３２８ｍｇ，１.５５ｍｍｏｌ）を加え、室温にて

1 時間半攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。残渣にトルエン（10 mL）を加え、2時間還流した。放冷後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（177 mg）を得た。

TLC：R_f 0.37（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）；

NMR： δ 1.69 (m, 15 H), 2.94 (m, 4 H), 3.97 (m, 2 H), 4.67 (m, 2 H), 7.01 (m, 1 H), 7.22 (m, 2 H)。

10 実施例 5 (1) ~ (3)

2-クロロ-6-フルオロベンジルアミンの代わりに相当するベンジルアミン誘導体を用いて、実施例 5 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 5 (1)：tert-ブチル 2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボキシレート

TLC：R_f 0.40（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）；

NMR： δ 1.59 (m, 13 H), 2.00 (m, 2 H), 3.04 (m, 4 H), 4.11 (m, 7 H), 6.85 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H)。

実施例 5 (2)：tert-ブチル 1-オキソ-2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボキシレート

TLC：R_f 0.51（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）；

NMR： δ 1.63 (m, 13 H), 1.99 (m, 2 H), 3.05 (m, 4 H), 4.22 (m, 4 H), 6.98 (m, 4 H), 7.14 (m, 3 H), 7.34 (m, 2 H)。

実施例 5 (3)：tert-ブチル 1-オキソ-2-(ピリジン-4-イルメチル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボキシレート

TLC：R_f 0.40（酢酸エチル：メタノール=9：1）；

NMR: δ 1.64 (m, 13 H), 2.01 (m, 2 H), 2.84 (m, 2 H), 3.20 (m, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 4.45 (m, 2 H), 7.12 (m, 2 H), 8.57 (m, 2 H)。

実施例 6 : 2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン 塩酸塩

- 5 実施例 4 で製造した化合物 (791 mg, 2.39 mmol) を 1, 4-ジオキサン (2 mL) に溶解し、4 N 塩化水素/ジオキサン溶液 (9 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、過剰の酸をトルエン共沸により除去することで、以下の物性値を有する標題化合物 (621 mg) を得た。

- 10 TLC: R_f 0.37 (ジクロロメタン: メタノール: アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 1.75 (m, 4 H), 2.08 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.97 (m, 2 H), 3.12 (m, 1 H), 3.22 (d, J=12.45 Hz, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 7.16 (m, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.67 (m, 2 H), 9.10 (s, 2 H)。

- 15 実施例 6 (1) ~ (5)

実施例 4 で製造した化合物の代わりに実施例 4 (1)、実施例 5 または実施例 5 (1) ~ (3) で製造した化合物を用いて、実施例 6 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 6 (1) : 2-(4-フェノキシフェニル)-2, 7-ジアザスピロ

- 20 [4. 5] デカン-1-オン 塩酸塩

TLC: R_f 0.35 (ジクロロメタン: メタノール: アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 1.75 (m, 4 H), 2.08 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 3.06 (m, 4 H), 3.84 (m, 2 H), 6.97 (m, 2 H), 7.09 (m, 3 H), 7.37 (m, 2 H), 7.68

- 25 (m, 2 H), 8.99 (s, 2 H)。

実施例 6 (2) : 2-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-2, 7-ジ

アザスピロ [4. 5] デカン-1-オン 塩酸塩

TLC : R_f 0.32 (ジクロロメタン : メタノール : アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

5 NMR (DMSO-d₆) : δ 1.78 (m, 6 H), 3.03 (m, 6 H), 4.56 (m, 2 H), 7.30 (m, 3 H), 8.83 (m, 2 H)。

実施例 6 (3) : 2- (4-メトキシベンジル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン 塩酸塩

TLC : R_f 0.57 (ジクロロメタン : メタノール : アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

10 NMR (DMSO-d₆) : δ 1.52 (m, 1 H), 1.81 (m, 4 H), 2.08 (m, 1 H), 2.98 (m, 4 H), 3.17 (dd, J=7.60, 6.13 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 4.25 (d, J=14.65 Hz, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 8.90 (s, 2 H)。

実施例 6 (4) : 2- (4-フェノキシベンジル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン 塩酸塩

15 TLC : R_f 0.37 (ジクロロメタン : メタノール : アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

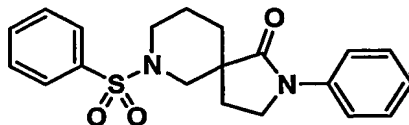
NMR (DMSO-d₆) : δ 1.67 (m, 4 H), 1.92 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 3.01 (m, 4 H), 3.22 (m, 2 H), 4.32 (d, J=15.01 Hz, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 6.98 (m, 4 H), 7.18 (m, 3 H), 7.38 (m, 2 H), 8.91 (s, 2 H)。

20 実施例 6 (5) : 2- (ピリジン-4-イルメチル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン 二塩酸塩

TLC : R_f 0.19 (ジクロロメタン : メタノール : アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

25 NMR (DMSO-d₆) : δ 1.73 (m, 4 H), 2.03 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 4.68 (m, 2 H), 7.84 (d, J=6.59 Hz, 2 H), 8.84 (d, J=6.59 Hz, 2 H), 9.26 (m, 2 H)。

実施例 7 : 2-フェニル-7-(フェニルスルホニル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン



実施例 6 で製造した化合物 (107 mg, 0.40 mmol) をテトラヒドロ
 5 フラン (4 mL) に懸濁し、氷冷下でトリエチルアミン (0.17 mL, 1.22 mmol)、ベンゼンスルホニルクロリド (0.055 mL, 0.43 mmol) を順次
 加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて
 抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水に
 て順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。残渣 (166 mg
 10) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1
) にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (99 mg) を得た。

TLC : R_f 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.75 (m, 4 H), 2.05 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 2.43 (d, J=11.17
 Hz, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 3.64 (d, J=11.35 Hz, 1 H), 3.86 (m, 3 H), 7.17 (m, 1
 15 H), 7.37 (m, 2 H), 7.57 (m, 5 H), 7.72 (m, 2 H)。

実施例 7 (1) ~ (11)

実施例 6 で製造した化合物の代わりに実施例 6 (1) ~ (5) で製造した
 化合物を、ベンゼンスルホニルクロリドの代わりに相当するスルホニルクロ
 リド誘導体を用いて、実施例 7 で示される方法と同様に操作して、以下の
 20 物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 7 (1) : 7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2-フェニ
 ル-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) δ 1.89 (m, 2 H), 2.79 (m, 2 H), 3.74 (m, 5 H), 4.51 (s,
 25 2 H), 6.85 (m, 3 H), 7.27 (m, 1 H), 7.41 (m, 3 H), 7.73 (m, 1 H), 7.86 (m, 2

H), 12.23 (s, 1 H)。

実施例 7 (2) : 7-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン

TLC : R_f 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

5 NMR : δ 1.72 (m, 4 H), 2.04 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 2.39 (dd, J=11.35, 0.92 Hz, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.86 (m, 6 H), 6.98 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.64 (m, 4 H)。

実施例 7 (3) : 7-(メチルスルホニル)-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン

10 TLC : R_f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 1.91 (m, 5 H), 2.44 (m, 1 H), 2.68 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 2.87 (dd, J=11.63, 1.01 Hz, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 3.84 (m, 3 H), 7.17 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.62 (m, 2 H)。

実施例 7 (4) : 7-(ベンジルスルホニル)-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン

15 TLC : R_f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.64 (m, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 2.78 (dd, J=12.27, 1.10 Hz, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 3.71 (m, 2 H), 3.84 (m, 1 H), 4.22 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 7.38 (m, 7 H), 7.60 (m, 2 H)。

20 実施例 7 (5) : 7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2-(4-フェノキシフェニル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン

TLC : R_f 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

25 NMR : δ 1.70 (m, 4 H), 2.04 (m, 1 H), 2.23 (m, 1 H), 2.41 (m, 4 H), 2.53 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 7.04 (m, 5 H), 7.33 (m, 4 H), 7.59 (m, 4 H)。

実施例 7 (6) : 2-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-7-[(4

ーメトキシフェニル) スルホニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.13 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.63 (m, 4 H), 1.86 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.38
5 (dd, J=11.44, 0.82 Hz, 1 H), 3.17 (m, 2 H), 3.46 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H),
3.88 (s, 3 H), 4.68 (m, 2 H), 7.01 (m, 3 H), 7.26 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H)。

実施例 7 (7) : 2- (4-メトキシベンジル) - 7- [(4-メチルフェ
ニル) スルホニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR : δ 1.65 (m, 4 H), 1.87 (m, 1 H), 2.23 (m, 2 H), 2.41 (m, 4 H), 3.21
(m, 2 H), 3.47 (m, 1 H), 3.79 (m, 4 H), 4.30 (d, J=14.46 Hz, 1 H), 4.44 (m, 1
H), 6.86 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.32 (d, J=7.87 Hz, 2 H), 7.60 (m, 2 H)。

実施例 7 (8) : 2- (4-メトキシベンジル) - 7- [(4-メトキシフ
ェニル) スルホニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

15 TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 1.67 (m, 4 H), 1.88 (m, 1 H), 2.23 (m, 2 H), 2.41 (dd, J=11.35,
0.73 Hz, 1 H), 3.20 (m, 2 H), 3.46 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H),
3.88 (s, 3 H), 4.37 (m, 2 H), 6.86 (m, 2 H), 6.99 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H),
7.65 (m, 2 H)。

20 実施例 7 (9) : 7- [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 2- (4-
フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR : δ 1.64 (m, 4 H), 1.90 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.41
(m, 4 H), 3.25 (m, 2 H), 3.48 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 4.35 (d, J=14.46 Hz, 1
25 H), 4.46 (m, 1 H), 6.99 (m, 4 H), 7.13 (m, 3 H), 7.35 (m, 4 H), 7.59 (m, 2 H)

。

実施例 7 (10) : 7-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-2-(4-フェノキシベンジル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

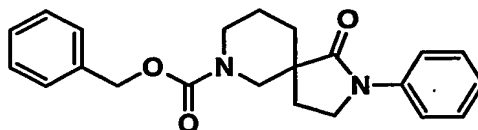
5 NMR : δ 1.53 (m, 1 H), 1.70 (m, 3 H), 1.89 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.41 (d, J=11.35 Hz, 1 H), 3.25 (m, 2 H), 3.47 (m, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.41 (q, J=14.46 Hz, 2 H), 7.00 (m, 6 H), 7.14 (m, 3 H), 7.35 (m, 2 H) 7.65 (m, 2 H)。

10 実施例 7 (11) : 7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2-(ピリジン-4-イルメチル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

TLC : R_f 0.55 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR : δ 1.67 (m, 4 H), 1.96 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 2.39 (m, 5 H), 3.28 (m, 2 H), 3.51 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 4.34 (d, J=15.38 Hz, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 8.59 (m, 2 H)。

実施例 8 : ベンジル 1-オキソ-2-フェニル-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシラート



20 実施例 6 で製造した化合物 (73 mg, 0.27 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン (0.11 mL, 0.79 mmol) およびクロロギ酸ベンジル (0.040 mL, 0.28 mmol) を順次加え、0℃にて3.5時間攪拌した。反応液に1 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（９３ｍｇ）を得た。

TLC：R_f 0.53（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

NMR：δ 1.64 (m, 3 H), 2.00 (m, 3 H), 2.95 (m, 2 H), 4.00 (m, 4 H), 5.14 (m, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 7.35 (m, 7 H), 7.62 (d, J=8.06 Hz, 2 H)。

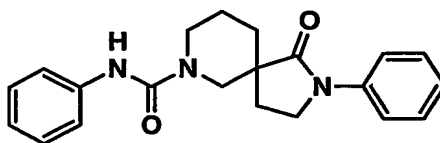
実施例 8（１）：ベンジル １－オキソ－２－（４－フェノキシベンジル）－２，７－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－７－カルボキシラート

実施例 6 で製造した化合物の代わりに実施例 6（４）で製造した化合物を用いて、実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC：R_f 0.30（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

NMR：δ 1.55 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 1.97 (m, 2 H), 3.00 (m, 4 H), 4.16 (m, 4 H), 5.12 (m, 2 H), 7.17 (m, 14 H)。

実施例 9：１－オキソ－N，２－ジフェニル－２，７－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－７－カルボキサミド



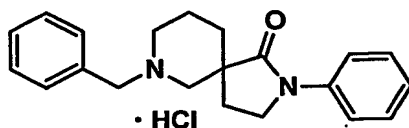
実施例 6 で製造した化合物（１０８ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（４ｍＬ）に懸濁し、トリエチルアミン（０．１７ｍＬ，１．２２ｍｍｏｌ）およびフェニルイソシアナート（０．０４５ｍＬ，０．４１ｍｍｏｌ）を順次加え、室温にて１時間攪拌した。反応液に１Ｎ塩酸を加え、析出した結晶を濾取した。水、ヘキサン－酢酸エチル（１：１，１０ｍＬ）にて順次洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物（１２７ｍｇ）を得た。

TLC：R_f 0.31（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

NMR：δ 1.76 (m, 3 H), 2.00 (m, 2 H), 2.32 (m, 1 H), 3.08 (m, 2 H), 3.76

(m, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 4.12 (m, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.33 (m, 6 H), 7.63 (m, 2 H)。

実施例 10 : 7-ベンジル-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン 塩酸塩



5

実施例 6 で製造した化合物 (72 mg, 0.27 mmol) およびベンズアルデヒド (30 μ L, 0.30 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.040 mL, 0.29 mmol)、酢酸 (0.3 mL) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (91 mg, 0.43 mmol) を加え、室温で 6.5 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 \rightarrow 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) にて精製し、フリー体 (91 mg) を得た。このフリー体を

10 1, 4-ジオキサン (1 mL) に溶解し、4 N 塩化水素 / ジオキサン溶液 (0.070 mL) を加え、室温にて 5 分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、過剰の酸をトルエン共沸により除去することで、以下の物性値を有する本発明化合物 (82 mg) を得た。

TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

20 NMR (DMSO- d_6) δ 1.98 (m, 6 H), 2.99 (m, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 4.33 (m, 2 H), 7.16 (m, 1 H), 7.43 (m, 5 H), 7.63 (m, 4 H), 10.14 (m, 1 H)。

実施例 10 (1) : 7-ベンジル-2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン 塩酸塩

25 実施例 6 で製造した化合物の代わりに実施例 6 (4) で製造した化合物を

用いて、実施例 10 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.33 (酢酸エチル) ;

NMR (CD₃OD) : δ 1.98 (m, 6 H), 3.35 (m, 6 H), 4.38 (m, 4 H), 6.94 (m, 4 H), 7.14 (m, 3 H), 7.35 (m, 2 H), 7.51 (m, 5 H)。

実施例 11 : 3, 3-ジアリル-1-フェニルピロリジン-2-オン

リチウムヘキサメチルジシラジド (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 31 mL, 31 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、内温を-65℃以下に保ちながら、1-フェニル-2-ピロリジノン (2.0 g, 12.4 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を 15 分かけて滴下した。-65℃にて 1 時間攪拌した後、反応液にアリルブロミド (3.5 mL, 40.9 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下した。-65℃にて 1 時間攪拌した後、反応液に 2 N 塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 18 : 1 → 9 : 1) で精製することにより以下の物性値を有する標題化合物 (2.58 g) を得た。

TLC : R_f 0.67 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR : δ 2.06 (m, 2 H), 2.27 (m, 2 H), 2.46 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 5.13 (m, 4 H), 5.80 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H)。

実施例 12 : 3, 3-ビス (2-ヒドロキシエチル) -1-フェニルピロリジン-2-オン

実施例 11 で製造した化合物 (2.0 g, 8.30 mmol) のメタノール溶液を攪拌しながら内温-65℃にてオゾンを経 1 時間 30 分吹き込み続けた。反応液に-65℃にて酸素を数分間吹き込み、次いでアルゴン置換した。-65℃にて水素化ホウ素ナトリウム (7.5 g, 198 mmol) を少しずつ加え、

氷冷下 20 分間攪拌した。反応液に 2 N 塩酸を加え酸性 (pH 2) にし、濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマト

5 以下の物性値を有する標題化合物 (470 mg) を得た。

TLC: R_f 0.17 (酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) δ 1.69 (m, 4 H), 2.07 (t, J=7.05 Hz, 2 H), 3.47 (m, 4 H), 3.73 (t, J=7.05 Hz, 2 H), 4.43 (t, J=5.13 Hz, 2 H), 7.12 (t, J=7.32 Hz, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.65 (dd, J=8.70, 1.01 Hz, 2 H)。

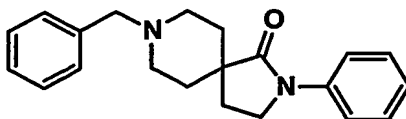
10 実施例 13 : (2-オキソ-1-フェニル-3, 3-ピロリジンジイル) -ビス (2, 1-エタンジイル) ジメタンスルホナート

実施例 12 で製造した化合物 (455 mg, 1.83 mmol) とトリエチルアミン (620 μL, 4.45 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 溶液にメ
15 タンスルホニルクロリド (328 μL, 4.24 mmol) をゆっくり加え攪拌した。原料が消失したところで 2 N 塩酸を加え、クロロホルムにて抽出し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、有機層を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 → 1 : 4) にて精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (512 mg) を得た。

20 TLC: R_f 0.61 (酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) ;

NMR: δ 2.18 (m, 6 H), 2.97 (s, 6 H), 3.86 (m, 2 H), 4.41 (m, 4 H), 7.20 (m, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.63 (m, 2 H)。

実施例 14 : 8-ベンジルー 2-フェニルー 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン



実施例 13 で製造した化合物 (50 mg, 0.123 mmol) とベンジルアミン (65 μ L, 1.23 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (52 μ L, 0.740 mmol) を加え 4 時間還流した。反応液を室温に戻し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) にて精製することにより以下の物性値を有する本発明化合物 (20 mg) を得た。

TLC : R_f 0.36 (酢酸エチル : メタノール = 3 : 1) ;

NMR : δ 1.53 (m, 2 H), 2.10 (m, 6 H), 2.88 (m, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.77 (t, J=6.96 Hz, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 7.32 (m, 7 H), 7.65 (m, 2 H)。

10 実施例 15 (1) ~ (78)

実施例 6 で製造した化合物またはその代わりに相当する化合物を、ベンゼンスルホンクロリドの代わりに相当するスルホンクロリド誘導体を用いて、実施例 7 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

15 実施例 15 (1) : 7-[(2, 6-ジフルオロフェニル)スルホン]-2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン

TLC : R_f 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

20 NMR : δ 1.81 (m, 5 H), 2.32 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 3.25 (m, 2 H), 3.62 (m, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 4.37 (d, J=14.46 Hz, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 7.00 (m, 6 H), 7.12 (m, 3 H), 7.35 (m, 2 H), 7.52 (m, 1 H)。

実施例 15 (2) : 4-{[1-オキソ-2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]-7-デシル]スルホン}ベンゾニトリル

25 TLC : R_f 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 1.71 (m, 4 H), 1.93 (m, 1 H), 2.27 (m, 2 H), 2.53 (m, 1 H), 3.26

(m, 2 H), 3.51 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 4.35 (d, J=14.46 Hz, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 7.00 (m, 4 H), 7.14 (m, 3 H), 7.35 (m, 2 H), 7.84 (s, 4 H)。

実施例 15 (3) : 7-[(3-クロロベンジル)スルホニル]-2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン

TLC : Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 1.62 (m, 3 H), 1.84 (m, 2 H), 2.22 (m, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 2.87 (dd, J=12.36, 0.82 Hz, 1 H), 3.20 (m, 2 H), 3.43 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 4.12 (d, J=13.91 Hz, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 4.36 (d, J=14.65 Hz, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 6.99 (m, 4 H), 7.13 (m, 3 H), 7.32 (m, 6 H)。

実施例 15 (4) : 2-(4-フェノキシベンジル)-7-(ピリジン-3-イルスルホニル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン

TLC : Rf 0.49 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR : δ 1.70 (m, 4 H), 1.94 (m, 1 H), 2.30 (m, 2 H), 2.52 (d, J=11.53 Hz, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 3.53 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 4.36 (d, J=14.46 Hz, 1 H), 4.47 (m, 1 H), 7.00 (m, 4 H), 7.14 (m, 3 H), 7.35 (m, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 8.84 (dd, J=4.85, 1.56 Hz, 1 H), 8.96 (dd, J=2.20, 0.73 Hz, 1 H)。

実施例 15 (5) : 7-(ベンジルスルホニル)-2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン

TLC : Rf 0.69 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.57 (m, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 2.23 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.81 (d, J=12.08 Hz, 1 H), 3.19 (m, 2 H), 3.38 (d, J=12.08 Hz, 1 H), 3.61 (d, J=13.00 Hz, 1 H), 4.17 (d, J=13.91 Hz, 1 H), 4.23 (d, J=13.91 Hz, 1 H), 4.35 (d, J=14.65 Hz, 1 H), 4.41 (d, J=14.65 Hz, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 7.02 (m, 2 H), 7.12 (m, 3 H), 7.34 (m, 7 H)。

実施例 15 (6) : 4- [(1-オキソ-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル) スルホニル] ベンゾニトリル

TLC : R_f 0.44 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

5 NMR : δ 1.78 (m, 4 H), 2.07 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.49 (m, 2 H), 3.65 (m, 1 H), 3.87 (m, 3 H), 7.18 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.62 (m, 2 H), 7.84 (m, 4 H)。

実施例 15 (7) : 2- (4-フルオロフェニル) -7- { [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

10 TLC : R_f 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR : δ 1.79 (m, 4 H), 2.05 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.77 (dd, J=12.36, 1.01 Hz, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.89 (m, 2 H), 7.06 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.60 (m, 3 H), 7.96 (dd, J=7.96, 1.74 Hz, 1 H)。

15 実施例 15 (8) : 2-フェニル-7- { [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

20 NMR : δ 1.80 (m, 4 H), 2.05 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.76 (dd, J=12.36, 1.19 Hz, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 7.16 (m, 1 H), 7.38 (m, 4 H), 7.61 (m, 3 H), 7.96 (dd, J=8.15, 1.74 Hz, 1 H)。

実施例 15 (9) : 7- { [5-メチル-2- (トリフルオロメチル) フラノン-3-イル] スルホニル} -2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

25 NMR : δ 1.79 (m, 4 H), 2.07 (m, 1 H), 2.46 (m, 2 H), 2.63 (m, 4 H), 3.62 (m, 1 H), 3.87 (m, 3 H), 6.86 (d, J=0.73 Hz, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.39 (m, 2

H), 7.63 (m, 2 H)。

実施例 15 (10) : 7-[(3-クロロベンジル) スルホニル] - 2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

5 NMR : δ 1.66 (m, 3 H), 1.94 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.85 (dd, J=12.27, 1.10 Hz, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 3.77 (m, 3 H), 4.16 (m, 2 H), 7.16 (m, 1 H), 7.32 (m, 6 H), 7.61 (m, 2 H)。

実施例 15 (11) : 4-{[2-(4-フルオロフェニル) - 1-オキシ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] - 7-デシル] スルホニル} ベンゾニト

10 リル

TLC : Rf 0.15 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR : δ 1.79 (m, 4 H), 2.08 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.48 (m, 2 H), 3.65 (m, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 3.90 (m, 2 H), 7.08 (m, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.83 (m, 4 H)。

15 実施例 15 (12) : 2-(4-フルオロフェニル) - 7-{[5-メチル-2-(トリフルオロメチル) フラン-3-イル] スルホニル} - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

20 NMR : δ 1.79 (m, 4 H), 2.08 (m, 1 H), 2.46 (m, 2 H), 2.63 (m, 4 H), 3.61 (m, 1 H), 3.84 (m, 3 H), 6.85 (s, 1 H), 7.08 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H)。

実施例 15 (13) : 7-[(3-クロロベンジル) スルホニル] - 2-(4-フルオロフェニル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : Rf 0.23 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

25 NMR : δ 1.67 (m, 3 H), 1.94 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.84 (dd, J=12.36, 1.19 Hz, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.71 (m, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 4.13 (d, J=13.73 Hz, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 7.31 (m, 4 H), 7.56

(m, 2 H)。

実施例 15 (14) : 2- (4-メトキシフェニル) -7- { [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

5 TLC : R f 0.21 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR : δ 1.81 (m, 4 H), 2.04 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.76 (dd, J=12.17, 0.82 Hz, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.80 (m, 5 H), 3.95 (d, J=11.72 Hz, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H), 7.61 (m, 1 H), 7.96 (dd, J=7.87, 1.65 Hz, 1 H)。

10 実施例 15 (15) : 4- { [2- (4-メトキシフェニル) -1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル] スルホニル} ベンゾニトリル

TLC : R f 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

15 NMR : δ 1.77 (m, 4 H), 2.07 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.47 (m, 2 H), 3.64 (d, J=11.35 Hz, 1 H), 3.83 (m, 6 H), 6.91 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H), 7.84 (m, 4 H)。

実施例 15 (16) : 2- (4-メトキシフェニル) -7- { [5-メチル-2- (トリフルオロメチル) フラン-3-イル] スルホニル} -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

20 TLC : R f 0.34 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR : δ 1.79 (m, 4 H), 2.06 (m, 1 H), 2.44 (m, 2 H), 2.63 (m, 4 H), 3.60 (m, 1 H), 3.82 (m, 6 H), 6.86 (s, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 7.52 (m, 2 H)。

実施例 15 (17) : 7- [(3-クロロベンジル) スルホニル] -2- (4-メトキシフェニル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

25 TLC : R f 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR : δ 1.66 (m, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 2.40 (m, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 2.85

(dd, J=12.27, 1.10 Hz, 1 H), 3.55 (d, J=12.27 Hz, 1 H), 3.75 (m, 6 H), 4.13 (d, J=13.91 Hz, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 7.31 (m, 4 H), 7.50 (m, 2 H)。

実施例 15 (18) : 2-(4-クロロフェニル)-7-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

TLC : R_f 0.43 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR : δ 1.80 (m, 4 H), 2.06 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.76 (dd, J=12.36, 1.01 Hz, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.83 (m, 3 H), 7.34 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.60 (m, 3 H), 7.96 (dd, J=7.87, 1.83 Hz, 1 H)。

実施例 15 (19) : 4-{[2-(4-クロロフェニル)-1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.5]-7-デシル]スルホニル}ベンゾニトリル

TLC : R_f 0.25 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR : δ 1.76 (m, 4 H), 2.08 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.49 (m, 2 H), 3.65 (m, 1 H), 3.84 (m, 3 H), 7.34 (m, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 7.84 (s, 4 H)。

実施例 15 (20) : 2-(4-クロロフェニル)-7-{[5-メチル-2-(トリフルオロメチル)フラン-3-イル]スルホニル}-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

TLC : R_f 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR : δ 1.80 (m, 4 H), 2.08 (m, 1 H), 2.46 (m, 2 H), 2.64 (m, 4 H), 3.61 (m, 1 H), 3.83 (m, 3 H), 6.86 (s, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H)。

実施例 15 (21) : 7-[(3-クロロベンジル)スルホニル]-2-(4-クロロフェニル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

TLC : R_f 0.30 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR : δ 1.66 (m, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.83

(d, $J=12.27$ Hz, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.77 (m, 3 H), 4.13 (d, $J=13.73$ Hz, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 7.30 (m, 6 H), 7.57 (m, 2 H)。

実施例 15 (22) : 3-クロロ-4- { [2- (4-クロロフェニル) -
1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル] スルホニル}

5 ベンゾニトリル

TLC : R_f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.68 - 1.99 (m, 4 H), 2.01 - 2.15 (m, 1 H), 2.39 - 2.53 (m, 1 H),
2.73 - 2.86 (m, 1 H), 3.02 (dd, $J=12.82$, 0.92 Hz, 1 H), 3.72 - 3.94 (m, 4 H),
7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 7.67 (dd, $J=8.06$, 1.46 Hz, 1 H),

10 7.81 (d, $J=1.46$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J=8.06$ Hz, 1 H)。

実施例 15 (23) : 4- { [2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)
-1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル] スルホニル}
ベンゾニトリル

TLC : R_f 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR : δ 1.64 - 1.90 (m, 4 H), 2.07 - 2.21 (m, 1 H), 2.25 - 2.39 (m, 1 H),
2.42 - 2.59 (m, 2 H), 3.59 - 3.95 (m, 4 H), 7.12 - 7.24 (m, 2 H), 7.28 - 7.37
(m, 1 H), 7.81 - 7.90 (m, 4 H)。

実施例 15 (24) : 2- (4-クロロフェニル) -7- [(2, 4-ジメ
チル-1, 3-チアゾール-5-イル) スルホニル] -2, 7-ジアザスピ

20 ロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.18 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 1.63 - 1.91 (m, 4 H), 2.00 - 2.14 (m, 1 H), 2.40 - 2.55 (m, 2 H),
2.60 - 2.72 (m, 7 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.72 - 3.95 (m, 3 H), 7.31 - 7.38
(m, 2 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H)。

25 実施例 15 (25) : 2- (4-クロロフェニル) -7- [(3, 5-ジメ
チルフェニル) スルホニル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1

－オン

TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR : δ 1.60 - 1.85 (m, 4 H), 1.96 - 2.10 (m, 1 H), 2.20 - 2.33 (m, 1 H),
2.37 (s, 6 H), 2.42 (dd, J=11.53, 1.10 Hz, 1 H), 2.49 - 2.61 (m, 1 H), 3.56 -
5 3.65 (m, 1 H), 3.71 - 3.97 (m, 3 H), 7.21 (s, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 4 H), 7.56
- 7.63 (m, 2 H)。

実施例 15 (26) : 7 - [(2 - クロロベンジル) スルホニル] - 2 - (4
- クロロフェニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

10 NMR : δ 1.58 - 1.73 (m, 3 H), 1.83 - 2.02 (m, 2 H), 2.38 - 2.50 (m, 1 H),
2.64 - 2.78 (m, 1 H), 2.87 (dd, J=12.63, 1.28 Hz, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H),
3.60 - 3.87 (m, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 7.27 - 7.36 (m, 4 H), 7.39 - 7.46 (m, 1
H), 7.51 - 7.61 (m, 3 H)。

実施例 15 (27) : 3 - クロロ - 4 - { [2 - (4 - クロロ - 2 - フルオ
15 ロフェニル) - 1 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] - 7 - デシル]
スルホニル} ベンゾニトリル

TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR : δ 1.72 - 1.96 (m, 4 H), 2.08 - 2.21 (m, 1 H), 2.39 - 2.53 (m, 1 H),
2.74 - 2.87 (m, 1 H), 3.06 (dd, J=12.82, 0.92 Hz, 1 H), 3.68 - 3.94 (m, 4 H),
20 7.13 - 7.23 (m, 2 H), 7.28 - 7.37 (m, 1 H), 7.69 (dd, J=8.10, 1.30 Hz, 1 H),
7.81 (d, J=1.30 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=8.10 Hz, 1 H)。

実施例 15 (28) : 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - [(2,
4 - ジメチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) スルホニル] - 2, 7 - ジ
アザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

25 TLC : Rf 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 1.65 - 1.91 (m, 4 H), 2.06 - 2.19 (m, 1 H), 2.41 - 2.55 (m, 2 H),

2.60 - 2.74 (m, 7 H), 3.61 - 3.94 (m, 4 H), 7.13 - 7.23 (m, 2 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H)。

実施例 15 (29) : 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - [(3, 5 - ジメチルフェニル) スルホニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デ

5 カン - 1 - オン

TLC : R_f 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR : δ 1.62 - 1.87 (m, 4 H), 2.04 - 2.19 (m, 1 H), 2.21 - 2.34 (m, 1 H), 2.38 (s, 6 H), 2.44 - 2.61 (m, 2 H), 3.60 - 3.91 (m, 4 H), 7.13 - 7.24 (m, 3 H), 7.29 - 7.38 (m, 3 H)。

10 実施例 15 (30) : 7 - [(2 - クロロベンジル) スルホニル] - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : R_f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

15 NMR : δ 1.59 - 1.74 (m, 3 H), 1.82 - 2.08 (m, 2 H), 2.38 - 2.50 (m, 1 H), 2.65 - 2.78 (m, 1 H), 2.91 (dd, J=12.50, 1.00 Hz, 1 H), 3.45 - 3.53 (m, 1 H), 3.60 - 3.81 (m, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 7.11 - 7.20 (m, 2 H), 7.25 - 7.36 (m, 3 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H)。

実施例 15 (31) : 4 - { [2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] - 7 - デシル] スルホニル} ベンゾ

20 ニトリル

TLC : R_f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR : δ 1.60 - 1.90 (m, 4 H), 1.97 - 2.13 (m, 1 H), 2.23 - 2.37 (m, 7 H), 2.39 - 2.55 (m, 2 H), 3.60 - 3.67 (m, 1 H), 3.73 - 3.95 (m, 3 H), 6.83 (s, 1 H), 7.23 (s, 2 H), 7.79 - 7.87 (m, 4 H)。

25 実施例 15 (32) : 3 - クロロ - 4 - { [2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] - 7 - デシル] スルホ

ニル} ベンゾニトリル

TLC : R_f 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR : δ 1.65 - 2.14 (m, 5 H), 2.32 (s, 6 H), 2.36 - 2.49 (m, 1 H), 2.72 - 2.86 (m, 1 H), 3.01 (dd, J=13.00, 1.00 Hz, 1 H), 3.70 - 3.95 (m, 4 H), 6.82
 5 (s, 1 H), 7.23 (s, 2 H), 7.67 (dd, J=8.00, 1.50 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=1.50 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=8.00 Hz, 1 H)。

実施例 15 (33) : 2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 7 - [(2, 4 - ジメチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) スルホニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

10 TLC : R_f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 1.63 - 1.89 (m, 4 H), 1.96 - 2.13 (m, 1 H), 2.32 (s, 6 H), 2.38 - 2.51 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.65 (dd, J=11.50, 1.00 Hz, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 3.57 - 3.67 (m, 1 H), 3.72 - 3.94 (m, 3 H), 6.80 - 6.85 (m, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 2 H)。

15 実施例 15 (34) : 2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 7 - [(3, 5 - ジメチルフェニル) スルホニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : R_f 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

20 NMR : δ 1.58 - 1.85 (m, 4 H), 1.93 - 2.07 (m, 1 H), 2.19 - 2.30 (m, 1 H), 2.32 (s, 6 H), 2.35 - 2.44 (m, 7 H), 2.46 - 2.60 (m, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 1 H), 3.70 - 3.98 (m, 3 H), ~~6.79 - 6.85 (m, 1 H)~~, 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.23 - 7.26 (m, 2 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H)。

実施例 15 (35) : 7 - [(2 - クロロベンジル) スルホニル] - 2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン
 25

TLC : R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR : δ 1.58 - 1.74 (m, 3 H), 1.83 - 1.99 (m, 2 H), 2.31 (s, 6 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 2.64 - 2.77 (m, 1 H), 2.87 (dd, $J=12.54$, 1.19 Hz, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.60 - 3.87 (m, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 7.21 (s, 2 H), 7.27 - 7.35 (m, 2 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 1 H)。

- 5 実施例 15 (36) : 2 - (4 - クロロフェニル) - 7 - [(4 - フルオロベンジル) スルホニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : R_f 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 10 NMR : δ 1.58 - 1.75 (m, 3 H), 1.80 - 2.06 (m, 2 H), 2.38 - 2.57 (m, 2 H), 2.81 (dd, $J=12.30$, 1.10 Hz, 1 H), 3.49 - 3.57 (m, 1 H), 3.61 - 3.88 (m, 3 H), 4.10 - 4.24 (m, 2 H), 7.03 - 7.13 (m, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 4 H), 7.54 - 7.61 (m, 2 H)。

- 15 実施例 15 (37) : 7 - [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) スルホニル] - 2 - (4 - クロロフェニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 20 NMR : δ 1.67 - 1.98 (m, 4 H), 1.98 - 2.13 (m, 1 H), 2.41 - 2.54 (m, 1 H), 2.66 - 2.80 (m, 1 H), 2.95 (dd, $J=12.60$, 1.10 Hz, 1 H), 3.69 - 3.94 (m, 4 H), 7.09 (ddd, $J=9.00$, 7.50, 2.50 Hz, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 8.05 (dd, $J=9.00$, 5.90 Hz, 1 H)。

実施例 15 (38) : 2 - (4 - クロロフェニル) - 7 - [(3, 5 - ジクロロフェニル) スルホニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : R_f 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 25 NMR : δ 1.64 - 1.90 (m, 4 H), 2.00 - 2.14 (m, 1 H), 2.32 - 2.58 (m, 3 H), 3.58 - 3.66 (m, 1 H), 3.73 - 3.95 (m, 3 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.56 - 7.64

(m, 5 H)。

実施例 15 (39) : 2- (4-クロロフェニル) -7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

5 TLC : R f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.58 - 1.85 (m, 4 H), 1.97 - 2.11 (m, 1 H), 2.16 - 2.28 (m, 1 H), 2.38 (dd, J=11.40, 0.90 Hz, 1 H), 2.47 - 2.59 (m, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 1 H), 3.70 - 3.96 (m, 6 H), 6.94 - 7.02 (m, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H)。

10 実施例 15 (40) : 2- (4-クロロフェニル) -7- [(2, 5-ジメトキシフェニル) スルホニル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R f 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

15 NMR : δ 1.64 - 1.95 (m, 4 H), 1.96 - 2.09 (m, 1 H), 2.49 - 2.69 (m, 2 H), 2.79 (dd, J=12.45, 1.10 Hz, 1 H), 3.65 - 3.96 (m, 10 H), 6.93 (d, J=9.20 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J=9.20, 3.10 Hz, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H), 7.41 (d, J=3.10 Hz, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H)。

実施例 15 (41) : 4- { [2- (5-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル] スルホニル}

20 ベンゾニトリル

TLC : R f 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.66 - 1.90 (m, 4 H), 2.08 - 2.21 (m, 1 H), 2.27 - 2.39 (m, 1 H), 2.44 - 2.58 (m, 2 H), 3.63 - 3.92 (m, 4 H), 7.10 (dd, J=10.10, 9.00 Hz, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 7.41 (dd, J=6.60, 2.80 Hz, 1 H), 7.81 - 7.90 (m, 4 H)。

25 実施例 15 (42) : 3-クロロ-4- { [2- (5-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル]

スルホニル} ベンゾニトリル

TLC : R_f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.69 - 2.00 (m, 4 H), 2.07 - 2.21 (m, 1 H), 2.38 - 2.53 (m, 1 H),
 2.71 - 2.89 (m, 1 H), 3.06 (dd, J=12.80, 0.90 Hz, 1 H), 3.68 - 3.97 (m, 4 H),
 5 7.09 (dd, J=10.30, 9.00 Hz, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 1 H), 7.41 (dd, J=6.50,
 2.70 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J=8.20, 1.50 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=1.50 Hz, 1 H),
 8.17 (d, J=8.20 Hz, 1 H)。

実施例 15 (43) : 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - [(2,
 4 - ジメチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) スルホニル] - 2, 7 - ジ
 10 アザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : R_f 0.14 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR : δ 1.66 - 1.91 (m, 4 H), 2.06 - 2.19 (m, 1 H), 2.40 - 2.55 (m, 2 H),
 2.60 - 2.74 (m, 7 H), 3.61 - 3.94 (m, 4 H), 7.09 (dd, J=10.30, 9.00 Hz, 1 H),
 7.19 - 7.28 (m, 1 H), 7.42 (dd, J=6.60, 2.60 Hz, 1 H)。

15 実施例 15 (44) : 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - [(3,
 5 - ジメチルフェニル) スルホニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デ
 カン - 1 - オン

TLC : R_f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.63 - 1.86 (m, 4 H), 2.05 - 2.19 (m, 1 H), 2.22 - 2.34 (m, 1 H),
 20 2.39 (s, 6 H), 2.47 (dd, J=11.40, 1.00 Hz, 1 H), 2.50 - 2.61 (m, 1 H), 3.60 -
 3.69 (m, 1 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 3.81 - 3.94 (m, 2 H), 7.09 (dd, J=10.20,
 8.90 Hz, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 2 H), 7.33 (s, 2 H), 7.42 (dd, J=6.60, 2.60 Hz,
 1 H)。

実施例 15 (45) : 2 - (4 - クロロフェニル) - 7 - [(4 - イソプロ
 25 ピルフェニル) スルホニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1
 - オン

TLC : R f 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.27 (d, J=6.80 Hz, 6 H), 1.57 - 1.85 (m, 4 H), 1.97 - 2.11 (m, 1 H), 2.18 - 2.31 (m, 1 H), 2.40 (d, J=11.30 Hz, 1 H), 2.48 - 2.60 (m, 1 H), 2.91 - 3.04 (m, 1 H), 3.56 - 3.65 (m, 1 H), 3.70 - 3.95 (m, 3 H), 7.28 - 7.38 (m, 4 H), 7.53 - 7.66 (m, 4 H)。

実施例 15 (46) : 4 - { [2 - (4 - シクロヘキシルフェニル) - 1 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] - 7 - デシル] スルホニル } ベンゾニトリル

TLC : R f 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

10 NMR : δ 1.15 - 1.50 (m, 5 H), 1.60 - 1.93 (m, 9 H), 1.98 - 2.14 (m, 1 H), 2.23 - 2.37 (m, 1 H), 2.40 - 2.56 (m, 3 H), 3.59 - 3.67 (m, 1 H), 3.73 - 3.96 (m, 3 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.79 - 7.87 (m, 4 H)。

15 実施例 15 (47) : 2 - (4 - シクロヘキシルフェニル) - 7 - [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : R f 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

20 NMR : δ 1.13 - 1.51 (m, 5 H), 1.52 - 1.93 (m, 9 H), 1.94 - 2.09 (m, 1 H), 2.12 - 2.28 (m, 1 H), 2.37 (d, J=11.20 Hz, 1 H), 2.42 - 2.58 (m, 2 H), 3.53 - 3.64 (m, 1 H), 3.70 - 3.98 (m, 6 H), 6.92 - 7.00 (m, 2 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H), 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.59 - 7.69 (m, 2 H)。

実施例 15 (48) : 4 - { [2 - (4 - シアノフェニル) - 1 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] - 7 - デシル] スルホニル } ベンゾニトリル

TLC : R f 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

25 NMR : δ 1.63 - 1.93 (m, 4 H), 2.05 - 2.18 (m, 1 H), 2.26 - 2.39 (m, 1 H), 2.45 - 2.60 (m, 2 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 3.78 - 4.01 (m, 3 H), 7.64 - 7.71

(m, 2 H), 7.77 - 7.83 (m, 2 H), 7.84 (s, 4 H)。

実施例 15 (49) : 4 - { 7 - [(4 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル) ス ル ホ ニ ル]
- 1 - オ キ ソ - 2 , 7 - ジ ア ザ ス ピ ロ [4 . 5] - 2 - デ シ ル } ベ ン ズ ニ ト
リ ル

5 T L C : R f 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR : δ 1.59 - 1.87 (m, 4 H), 2.00 - 2.14 (m, 1 H), 2.16 - 2.30 (m, 1 H),
2.38 (dd, J=11.40, 1.00 Hz, 1 H), 2.51 - 2.64 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H),
3.74 - 4.01 (m, 6 H), 6.94 - 7.02 (m, 2 H), 7.61 - 7.71 (m, 4 H), 7.77 - 7.84
(m, 2 H)。

10 実施例 15 (50) : 4 - { [2 - (4 - イ ソ プ ロ ピ ル フ ェ ニ ル) - 1 - オ
キ ソ - 2 , 7 - ジ ア ザ ス ピ ロ [4 . 5] - 7 - デ シ ル] ス ル ホ ニ ル } ベ ン ズ
ニ ト リ ル

T L C : R f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

15 NMR : δ 1.24 (d, J=7.00 Hz, 6 H), 1.62 - 1.90 (m, 4 H), 2.00 - 2.14 (m, 1
H), 2.23 - 2.37 (m, 1 H), 2.40 - 2.55 (m, 2 H), 2.82 - 2.98 (m, 1 H), 3.59 -
3.67 (m, 1 H), 3.74 - 3.97 (m, 3 H), 7.20 - 7.29 (m, 2 H), 7.49 - 7.57 (m, 2
H), 7.79 - 7.88 (m, 4 H)。

20 実施例 15 (51) : 2 - (4 - イ ソ プ ロ ピ ル フ ェ ニ ル) - 7 - [(4 - メ
ト キ シ フ ェ ニ ル) ス ル ホ ニ ル] - 2 , 7 - ジ ア ザ ス ピ ロ [4 . 5] デ カ ン -
1 - オ ン

T L C : R f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

25 NMR : δ 1.24 (d, J=6.96 Hz, 6 H), 1.59 - 1.85 (m, 4 H), 1.96 - 2.10 (m, 1
H), 2.14 - 2.28 (m, 1 H), 2.38 (dd, J=11.40, 0.90 Hz, 1 H), 2.45 - 2.56 (m, 1
H), 2.79 - 3.00 (m, 1 H), 3.55 - 3.63 (m, 1 H), 3.71 - 3.97 (m, 6 H), 6.94 -
7.01 (m, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 7.61 - 7.69 (m, 2
H)。

実施例 15 (52) : 4- { [2- (4-tert-ブチルフェニル) -1-オキ
 ソー 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル] スルホニル} ベンゾニ
 トリル

TLC : R_f 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

5 NMR : δ 1.31 (s, 9 H), 1.63 - 1.88 (m, 4 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 2.23 -
 2.37 (m, 1 H), 2.40 - 2.55 (m, 2 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.73 - 3.97 (m, 3
 H), 7.34 - 7.44 (m, 2 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H), 7.79 - 7.89 (m, 4 H)。

実施例 15 (53) : 2- (4-tert-ブチルフェニル) -7- [(4-メト
 キシフェニル) スルホニル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1

10 -オン

TLC : R_f 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR : δ 1.31 (s, 9 H), 1.58 - 1.83 (m, 4 H), 1.96 - 2.10 (m, 1 H), 2.14 -
 2.29 (m, 1 H), 2.38 (d, J=11.50 Hz, 1 H), 2.45 - 2.57 (m, 1 H), 3.60 (d,
 J=11.50 Hz, 1 H), 3.71 - 3.98 (m, 6 H), 6.93 - 7.02 (m, 2 H), 7.35 - 7.44 (m,
 15 2 H), 7.51 - 7.58 (m, 2 H), 7.61 - 7.69 (m, 2 H)。

実施例 15 (54) : 4- ({1-オキソー 2- [4- (トリフルオロメチ
 ル) フェニル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル} スルホニ
 ル) ベンゾニトリル

TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

20 NMR : δ 1.66 - 1.89 (m, 4 H), 2.04 - 2.18 (m, 1 H), 2.27 - 2.39 (m, 1 H),
 2.46 - 2.59 (m, 2 H), ~~3.66 (d, J=11.72 Hz, 1 H)~~, 3.79 - 4.01 (m, 3 H), 7.61 -
 7.68 (m, 2 H), 7.75 - 7.82 (m, 2 H), 7.82 - 7.87 (m, 4 H)。

実施例 15 (55) : 7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -2-
 [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5]

25 デカン-1-オン

TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR : δ 1.60 - 1.86 (m, 4 H), 2.00 - 2.13 (m, 1 H), 2.17 - 2.29 (m, 1 H), 2.39 (dd, $J=11.40$, 0.70 Hz, 1 H), 2.50 - 2.64 (m, 1 H), 3.55 - 3.66 (m, 1 H), 3.75 - 4.02 (m, 6 H), 6.94 - 7.03 (m, 2 H), 7.58 - 7.71 (m, 4 H), 7.75 - 7.82 (m, 2 H)。

- 5 実施例 15 (56) : 4 - ({ 1 - オキソ - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] - 7 - デシル } スルホニル) ベンゾニトリル

TLC : R_f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

- 10 NMR : δ 1.64 - 1.88 (m, 4 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 2.26 - 2.37 (m, 1 H), 2.44 - 2.56 (m, 2 H), 3.60 - 3.69 (m, 1 H), 3.75 - 3.98 (m, 3 H), 7.20 - 7.29 (m, 2 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H), 7.80 - 7.87 (m, 4 H)。

実施例 15 (57) : 7 - [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

- 15 TLC : R_f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR : δ 1.59 - 1.86 (m, 4 H), 1.97 - 2.12 (m, 1 H), 2.16 - 2.28 (m, 1 H), 2.38 (d, $J=11.35$ Hz, 1 H), 2.48 - 2.62 (m, 1 H), 3.56 - 3.65 (m, 1 H), 3.72 - 3.99 (m, 6 H), 6.94 - 7.03 (m, 2 H), 7.19 - 7.31 (m, 2 H), 7.61 - 7.73 (m, 4 H)。

- 20 実施例 15 (58) : 2 - (4 - クロロフェニル) - 7 - [(4 - イソプロポキシフェニル) スルホニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 25 NMR : δ 1.37 (d, $J=6.0$ Hz, 6 H), 1.58 - 1.85 (m, 4 H), 1.96 - 2.11 (m, 1 H), 2.16 - 2.31 (m, 1 H), 2.39 (dd, $J=11.30$, 0.60 Hz, 1 H), 2.47 - 2.59 (m, 1 H), 3.54 - 3.64 (m, 1 H), 3.70 - 3.96 (m, 3 H), 4.53 - 4.70 (m, 1 H), 6.89 -

6.98 (m, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.55 - 7.66 (m, 4 H)。

実施例 15 (59) : 2 - (4 - クロロフェニル) - 7 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン
TLC : R_f 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

5 NMR : δ 1.59 - 1.87 (m, 4 H), 1.99 - 2.13 (m, 1 H), 2.19 - 2.33 (m, 1 H), 2.43 (d, J=11.53 Hz, 1 H), 2.46 - 2.56 (m, 1 H), 3.56 - 3.65 (m, 1 H), 3.72 - 3.95 (m, 3 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.56 - 7.62 (m, 2 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H)。

実施例 15 (60) : 2 - (4 - クロロフェニル) - 7 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン
TLC : R_f 0.32 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

15 NMR : δ 1.57 - 1.86 (m, 4 H), 1.97 - 2.10 (m, 1 H), 2.16 - 2.28 (m, 1 H), 2.38 (dd, J=11.44, 1.19 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.48 - 2.60 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.70 - 3.96 (m, 3 H), 7.28 - 7.38 (m, 4 H), 7.55 - 7.64 (m, 4 H)。

実施例 15 (61) : 7 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : R_f 0.46 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

20 NMR : δ 1.60 - 1.87 (m, 4 H), 2.00 - 2.14 (m, 1 H), 2.20 - 2.34 (m, 1 H), 2.44 (d, J=11.53 Hz, 1 H), 2.47 - 2.58 (m, 1 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.74 - 3.99 (m, 3 H), 7.18 - 7.30 (m, 2 H), 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.63 - 7.72 (m, 4 H)。

実施例 15 (62) : 7 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : R f 0.44 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR : δ 1.58 - 1.86 (m, 4 H), 1.98 - 2.12 (m, 1 H), 2.16 - 2.30 (m, 1 H),
2.38 (dd, J=11.34, 0.73 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.49 - 2.61 (m, 1 H), 3.57 -
3.65 (m, 1 H), 3.72 - 3.98 (m, 3 H), 7.19 - 7.27 (m, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2
5 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 7.64 - 7.71 (m, 2 H)。

実施例 15 (63) : 4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソ -
6 - オキサ - 2, 9 - ジアザスピロ [4. 5] - 9 - デシル] スルホニル}
ベンゾニトリル

TLC : R f 0.29 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

10 NMR : δ 2.24 - 2.39 (m, 1 H), 2.63 - 2.80 (m, 3 H), 3.51 (dd, J=11.71,
1.46 Hz, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 1 H), 3.76 - 3.93 (m, 3 H), 3.96 - 4.05 (m, 1
H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H), 7.86 (s, 4 H)。

実施例 15 (64) : 2 - (4 - クロロフェニル) - 9 - [(4 - メトキシ
フェニル) スルホニル] - 6 - オキサ - 2, 9 - ジアザスピロ [4. 5] デ
15 カン - 1 - オン

TLC : R f 0.29 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR : δ 2.20 - 2.35 (m, 1 H), 2.51 - 2.67 (m, 2 H), 2.75 - 2.87 (m, 1 H),
3.48 (dd, J=11.44, 1.37 Hz, 1 H), 3.52 - 3.61 (m, 1 H), 3.77 - 3.92 (m, 6 H),
3.93 - 4.02 (m, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 2 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.56 - 7.70
20 (m, 4 H)。

実施例 15 (65) : 2 - (4 - クロロフェニル) - 9 - [(4 - クロロフ
ェニル) スルホニル] - 6 - オキサ - 2, 9 - ジアザスピロ [4. 5] デカ
ン - 1 - オン

TLC : R f 0.40 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

25 NMR : δ 2.23 - 2.37 (m, 1 H), 2.58 - 2.71 (m, 2 H), 2.72 - 2.83 (m, 1 H),
3.49 (dd, J=11.44, 1.37 Hz, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 3.76 - 3.92 (m, 3 H),

3.94 - 4.03 (m, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H)。

実施例 15 (66) : 7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 2-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5]

5 デカン-1-オン

TLC : R f 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR : δ 1.43 - 1.97 (m, 9 H), 2.09 - 2.24 (m, 1 H), 2.28 - 2.44 (m, 2 H), 3.24 - 3.54 (m, 5 H), 3.73 - 3.83 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.96 - 4.08 (m, 2 H), 4.09 - 4.23 (m, 1 H), 6.94 - 7.02 (m, 2 H), 7.60 - 7.68 (m, 2 H)。

10 実施例 15 (67) : 4- [(1-オキソ-2-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] - 7-デシル) スルホニル] ベンゾニトリル

TLC : R f 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

15 NMR : δ 1.44 - 1.87 (m, 8 H), 1.88 - 2.02 (m, 1 H), 2.15 - 2.38 (m, 2 H), 2.47 (dd, J=11.34, 0.73 Hz, 1 H), 3.24 - 3.56 (m, 5 H), 3.76 - 3.89 (m, 1 H), 3.95 - 4.25 (m, 3 H), 7.83 (s, 4 H)。

実施例 15 (68) : 4- ({ 1-オキソ-2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ [4. 5] - 9-デシル } スルホニル) ベンゾニトリル

20 TLC : R f 0.41 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR : δ 2.26 - 2.41 (m, 1 H), 2.63 - 2.82 (m, 3 H), 3.51 (dd, J=11.40, 1.60 Hz, 1 H), 3.56 - 3.65 (m, 1 H), 3.79 - 3.95 (m, 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 2 H), 7.64 - 7.73 (m, 2 H), 7.86 (s, 4 H)。

25 実施例 15 (69) : 9- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R f 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR : δ 2.20 - 2.37 (m, 1 H), 2.52 - 2.69 (m, 2 H), 2.77 - 2.90 (m, 1 H),
3.48 (dd, J=11.40, 1.60 Hz, 1 H), 3.52 - 3.61 (m, 1 H), 3.79 - 3.93 (m, 6 H),
3.93 - 4.02 (m, 1 H), 6.95 - 7.05 (m, 2 H), 7.19 - 7.31 (m, 2 H), 7.59 - 7.75
5 (m, 4 H)。

実施例 15 (70) : 9 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 2 - [4
- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - オキサー 2, 9 - ジアザスピ
ロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : R f 0.54 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

10 NMR : δ 2.24 - 2.37 (m, 1 H), 2.59 - 2.71 (m, 2 H), 2.74 - 2.85 (m, 1 H),
3.49 (dd, J=11.50, 1.70 Hz, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 1 H), 3.79 - 3.93 (m, 3 H),
3.96 - 4.04 (m, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.63 - 7.73
(m, 4 H)。

実施例 15 (71) : 9 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 2 - [4
15 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - オキサー 2, 9 - ジアザスピ
ロ [4. 5] デカン - 1 - オン

TLC : R f 0.46 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR : δ 2.25 - 2.35 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.53 - 2.66 (m, 2 H), 2.78 -
2.88 (m, 1 H), 3.49 (dd, J=11.30, 1.70 Hz, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 3.79 -
20 3.91 (m, 3 H), 3.93 - 4.01 (m, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 2
H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H)。

実施例 15 (72) : 2 - (4 - クロロフェニル) - 9 - [(4 - メチルフ
ェニル) スルホニル] - 6 - オキサー 2, 9 - ジアザスピロ [4. 5] デカ
ン - 1 - オン

25 TLC : R f 0.43 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR : δ 2.20 - 2.37 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.52 - 2.65 (m, 2 H), 2.75 -

2.88 (m, 1 H), 3.48 (dd, $J=11.30, 1.50$ Hz, 1 H), 3.53 – 3.63 (m, 1 H), 3.77 – 3.91 (m, 3 H), 3.92 – 4.02 (m, 1 H), 7.29 – 7.41 (m, 4 H), 7.54 – 7.68 (m, 4 H)。

実施例 15 (73) : 2 – [4 – (ジフルオロメトキシ) フェニル] – 7 –
5 [(4 – メトキシフェニル) スルホニル] – 2, 7 – ジアザスピロ [4. 5]
デカン – 1 – オン

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.58 – 1.87 (m, 4 H), 1.97 – 2.12 (m, 1 H), 2.15 – 2.28 (m, 1 H),
2.38 (dd, $J=11.25, 1.01$ Hz, 1 H), 2.46 – 2.62 (m, 1 H), 3.55 – 3.67 (m, 1 H),
10 3.69 – 4.02 (m, 6 H), 6.48 (t, $J=73.83$ Hz, 1 H), 6.93 – 7.03 (m, 2 H), 7.09 –
7.20 (m, 2 H), 7.57 – 7.72 (m, 4 H)。

実施例 15 (74) : 2 – (2, 2 – ジフルオロ – 1, 3 – ベンゾジオキソ
ール – 5 – イル) – 7 – [(4 – メトキシフェニル) スルホニル] – 2, 7
– ジアザスピロ [4. 5] デカン – 1 – オン

15 TLC : Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.58 – 1.88 (m, 4 H), 1.94 – 2.13 (m, 1 H), 2.13 – 2.30 (m, 1 H),
2.38 (dd, $J=11.34, 0.91$ Hz, 1 H), 2.45 – 2.61 (m, 1 H), 3.55 – 3.65 (m, 1 H),
3.69 – 4.01 (m, 6 H), 6.93 – 7.02 (m, 2 H), 7.02 – 7.08 (m, 1 H), 7.08 – 7.15
(m, 1 H), 7.61 – 7.74 (m, 3 H)。

20 実施例 15 (75) : 4 – ({ 2 – [4 – (ジフルオロメトキシ) フェニル]
– 1 – オキソ – 2, 7 – ジアザスピロ [4. 5] – 7 – デシル } スルホニル)
ベンゾニトリル

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.61 – 1.93 (m, 4 H), 2.01 – 2.18 (m, 1 H), 2.24 – 2.39 (m, 1 H),
25 2.42 – 2.59 (m, 2 H), 3.55 – 3.72 (m, 1 H), 3.73 – 3.99 (m, 3 H), 6.48 (t,
 $J=73.73$ Hz, 1 H), 7.05 – 7.22 (m, 2 H), 7.58 – 7.70 (m, 2 H), 7.76 – 7.93 (m,

4 H)。

実施例 15 (76) : 4- { [2- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル] スルホニル} ベンゾニトリル

5 TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.60 - 1.93 (m, 4 H), 2.01 - 2.17 (m, 1 H), 2.23 - 2.40 (m, 1 H), 2.41 - 2.57 (m, 2 H), 3.56 - 3.68 (m, 1 H), 3.72 - 3.99 (m, 3 H), 7.00 - 7.09 (m, 1 H), 7.08 - 7.19 (m, 1 H), 7.68 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 7.84 (s, 4 H)。

10 実施例 15 (77) : 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) -7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR : δ 1.38 - 1.94 (m, 5 H), 2.09 - 2.23 (m, 1 H), 2.23 - 2.34 (m, 1 H), 2.33 - 2.45 (m, 1 H), 2.77 - 3.00 (m, 2 H), 2.98 - 3.34 (m, 4 H), 3.37 - 3.54 (m, 1 H), 3.70 - 3.84 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.89 - 5.20 (m, 1 H), 6.91 - 7.04 (m, 2 H), 7.10 - 7.32 (m, 4 H), 7.56 - 7.75 (m, 2 H)。

実施例 15 (78) : 4- { [2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) -1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル] スルホニル} ベンゾニトリル

20 TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 1.45 - 1.81 (m, 4 H), 1.81 - 1.96 (m, 1 H), 2.13 - 2.34 (m, 2 H), 2.48 (d, J=11.53 Hz, 1 H), 2.75 - 3.00 (m, 2 H), 3.02 - 3.34 (m, 4 H), 3.41 - 3.63 (m, 1 H), 3.69 - 3.90 (m, 1 H), 4.96 - 5.13 (m, 1 H), 7.14 - 7.34 (m, 4 H), 7.84 (s, 4 H)。

25 実施例 16 : 1-tert-ブチル 3-エチル 3- (2-ヒドロキシエチル) -1, 3-ピペリジンジカルボキシラート

実施例 3 で製造した化合物 (2.10 g, 7.02mmol) をジメチルホルムアミド (70 mL) に溶解し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (4.47 g, 21.1mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2 → 1 : 1) にて精製することで、以下の物性値を有する標題化合物 (1.31 g) を得た。

TLC : R_f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR : δ 1.27 (t, J=6.83 Hz, 3 H), 1.36 - 2.18 (m, 15 H), 3.09 - 3.53 (m, 3 H), 3.61 - 3.85 (m, 3 H), 4.15 (q, J=6.83 Hz, 2 H)。

実施例 17 : 1-tert-ブチル 3-エチル 3-(2-{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) -1, 3-ピペリジンジカルボキシレート

15 実施例 16 で製造した化合物 (752 mg, 2.50mmol) をジクロロメタン (25 mL) に溶解し、氷冷下、2, 6-ルチジン (1.1 mL, 9.44mmol) および tert-ブチルジメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート (1.0 mL, 4.35mmol) を順次加え、0℃で1時間攪拌した。反応溶液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.11 g) を得た。

TLC : R_f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

25 NMR : δ 0.03 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 1.26 (t, J=7.14 Hz, 3 H), 1.40 - 1.63 (m, 12 H), 1.65 - 1.79 (m, 1 H), 1.80 - 1.93 (m, 1 H), 1.95 - 2.10 (m, 1 H),

3.06 - 3.30 (m, 2 H), 3.38 - 3.53 (m, 1 H), 3.55 - 3.66 (m, 2 H), 3.75 - 3.98 (m, 1 H), 4.05 - 4.21 (m, 2 H)。

実施例 18 : tert-ブチル 3 - (2 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) - 3 - [(ピリジン-4-イルアミノ) カルボニル] - 1

5 - ピペリジンカルボキシラート

実施例 17 で製造した化合物 (608 mg, 1.46 mmol) をトルエン (15 mL) に溶解し、4-アミノピリジン (556 mg, 5.91 mmol) を加えた後、氷冷下、水素化ナトリウム (60% in oil, 262 mg, 6.55 mmol) を加え、3 時間還流した。反応溶液を放冷後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 3 : 2) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (248 mg) を得た。

TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

15 NMR : δ -0.02 (s, 6 H), 0.85 (s, 9 H), 1.23 - 1.70 (m, 13 H), 1.84 - 1.99 (m, 1 H), 2.41 - 2.53 (m, 1 H), 2.68 - 2.85 (m, 2 H), 3.58 - 3.77 (m, 2 H), 3.95 - 4.09 (m, 1 H), 4.74 - 4.90 (m, 1 H), 7.59 - 7.69 (m, 2 H), 8.42 - 8.51 (m, 2 H), 9.37 (s, 1 H)。

実施例 19 : 2 - (ピリジン-4-イル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5]

20 デカン-1-オン 二塩酸塩

実施例 18 で製造した化合物 (244 mg, 0.53 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、氷冷下、フッ化テトラブチルアンモニウム (1.0 M in テトラヒドロフラン, 1.6 mL) を加え、0 °C で 1.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (7 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (779 mg, 2.97 mmol) およびジ

イソプロピル アゾジカルボキシラート (0.58 mL, 2.80 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応溶液をろ過後、ろ液を濃縮した。残渣に 4 N 塩化水素-ジオキサン溶液 (5 mL) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、ジオキサンおよびメチル tert-ブチルエーテルにて順

5 次洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (105 mg) を得た。

TLC : R_f 0.28 (ジクロロメタン : メタノール : アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 1.81 - 2.17 (m, 4 H), 2.21 - 2.38 (m, 2 H), 3.12 - 3.32 (m, 3 H), 3.42 - 3.54 (m, 1 H), 4.10 (dd, J=8.05, 6.22 Hz, 2 H), 8.31 - 8.40 (m, 2 H), 8.68 - 8.77 (m, 2 H)。

実施例 20 : 7 - [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン

実施例 19 で製造した化合物 (99 mg, 0.33 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン (0.14 mL, 1.00 mmol) および 4 - メトキシベンゼンスルホニルクロライド (71 mg, 0.34 mmol) を順次加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をメタノール (2 mL) で再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (85 mg) を得た。

TLC : R_f 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR : δ 1.55 - 1.87 (m, 4 H), 1.99 - 2.14 (m, 1 H), 2.16 - 2.30 (m, 1 H), 2.38 (dd, J=11.44, 1.01 Hz, 1 H), 2.47 - 2.67 (m, 1 H), 3.54 - 3.67 (m, 1 H), 3.69 - 4.01 (m, 6 H), 6.92 - 7.05 (m, 2 H), 7.54 - 7.71 (m, 4 H), 8.46 - 8.63 (m, 2 H)。

実施例 21 (1) ~ (2)

ピリジン-4-アミンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例 18→実施例 19→実施例 20 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

5 実施例 21 (1) : 2-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

TLC : R_f 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

10 NMR : δ 1.60 - 1.88 (m, 4 H), 1.94 - 2.11 (m, 1 H), 2.16 - 2.32 (m, 1 H), 2.34 - 2.56 (m, 2 H), 3.61 (d, J=11.34 Hz, 1 H), 3.75 - 3.92 (m, 4 H), 3.99 - 4.12 (m, 2 H), 6.90 - 7.06 (m, 2 H), 7.59 - 7.73 (m, 3 H), 8.24 - 8.40 (m, 2 H)。

実施例 21 (2) : 7-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-2-(6-メチルピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

15 TLC : R_f 0.49 (酢酸エチル) ;

NMR : δ 1.56 - 1.89 (m, 4 H), 1.99 - 2.15 (m, 1 H), 2.15 - 2.29 (m, 1 H), 2.39 (d, J=11.34 Hz, 1 H), 2.47 - 2.66 (m, 4 H), 3.60 (d, J=11.34 Hz, 1 H), 3.73 - 4.04 (m, 6 H), 6.90 - 7.06 (m, 2 H), 7.16 (d, J=8.42 Hz, 1 H), 7.56 - 7.72 (m, 2 H), 8.03 (dd, J=8.42, 2.56 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=2.56 Hz, 1 H)。

20 実施例 22 : N, 2-ビス(5-クロロピリジン-2-イル)-1-オキシ-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキサミド

実施例 6 で製造した化合物の代わりに 2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン 塩酸塩を用い、フェニルイソシアナートの代わりに 5-クロロ-2-イソシアナトピリジン
25 を用いて、実施例 9 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R f 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.57 - 1.81 (m, 2 H), 1.81 - 2.13 (m, 3 H), 2.17 - 2.33 (m, 1 H),
3.04 - 3.28 (m, 2 H), 3.86 - 3.99 (m, 1 H), 4.00 - 4.19 (m, 3 H), 7.29 (s, 1
H), 7.53 - 7.71 (m, 2 H), 7.99 (d, J=8.97 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=2.01 Hz, 1 H),
5 8.30 (d, J=2.56 Hz, 1 H), 8.38 (dd, J=9.06, 0.64 Hz, 1 H)。

実施例 23 : 7 - [(2-クロロフェニル) スルホニル] - 2-フェニルー
2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

- 実施例 6 で製造した化合物 (12 mg, 0.043 mmol) をテトラヒドロフ
ラン (0.24 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (0.025 mL, 0.18 mmol)
10 および 2-クロロベンゼンスルホニルクロライド (0.2M in テトラヒドロフ
ラン, 0.35 mL) を順次加え、室温で一晩振とうした。反応溶液に P S-ト
リスアミン樹脂 (Argonaut Tech 社製; Cat No. 800230) (4.36 mmol / g,
100 mg) を加え、室温で一晩振とうした。さらに P S-イソシアナート
樹脂 (Argonaut Tech 社製; Cat No. 800262) を加え、室温で一晩振とうした。
15 反応溶液をろ過後、遠心濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (17
mg) を得た。

TLC : R f 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) 。

実施例 23 (1) ~ (55)

- 実施例 6 で製造した化合物またはその代わりに実施例 6 (1) で製造した
20 化合物を用い、2-クロロベンゼンスルホニルクロライドまたはその代わり
に相当するスルホニルハライド化合物を用いて、実施例 23 で示される方法
と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

実施例 23 (1) : 7 - [(2-フルオロフェニル) スルホニル] - 2-フ
ェニルー 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

- 25 TLC : R f 0.59 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) 。

実施例 23 (2) : 7 - [(2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル] -

- 2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
TLC: R_f 0.69 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
実施例 23 (3): 7- [(2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル] -
2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
5 TLC: R_f 0.53 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
実施例 23 (4): 2- [(1-オキソ-2-フェニル-2, 7-ジアザス
ピロ [4. 5] -7-デシル) スルホニル] ベンゾニトリル
TLC: R_f 0.41 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
実施例 23 (5): 7- [(2-メチルフェニル) スルホニル] -2-フェ
10 ニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
TLC: R_f 0.64 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
実施例 23 (6): 2-フェニル-7- { [2- (トリフルオロメチル) フ
ェニル] スルホニル} -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
TLC: R_f 0.55 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
15 実施例 23 (7): 7- [(2-メトキシ-4-メチルフェニル) スルホニ
ル] -2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
TLC: R_f 0.45 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
実施例 23 (8): 7- [(2, 5-ジフルオロフェニル) スルホニル] -
2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
20 TLC: R_f 0.67 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
実施例 23 (9): 3-クロロ-4- [(1-オキソ-2-フェニル-2,
7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル) スルホニル] ベンゾニトリル
TLC: R_f 0.58 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
実施例 23 (10): 7- [(2-クロロ-6-メチルフェニル) スルホニ
25 ル] -2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
TLC: R_f 0.64 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。

- 実施例 23 (11) : 7-[(3, 5-ジクロロフェニル)スルホニル]-
2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン
TLC: R_f 0.74 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
5. 実施例 23 (12) : 3-[(1-オキソ-2-フェニル-2, 7-ジアザ
スピロ[4. 5]-7-デシル)スルホニル]ベンゾニトリル
TLC: R_f 0.42 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
- 実施例 23 (13) : 7-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)
スルホニル]-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-
オン
10 TLC: R_f 0.13 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
- 実施例 23 (14) : 2-フェニル-7-(チオフェン-2-イルスルホニ
ル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン
TLC: R_f 0.52 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
- 実施例 23 (15) : 2-フェニル-7-{[5-(ピリジン-2-イル)
15 チオフェン-2-イル]スルホニル}-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デ
カン-1-オン
TLC: R_f 0.42 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
- 実施例 23 (16) : 7-[(2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5
-イル)スルホニル]-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デ
20 カン-1-オン
TLC: R_f 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
- 実施例 23 (17) : 7-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル
)スルホニル]-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-
1-オン
25 TLC: R_f 0.49 (ジクロロメタン: メタノール=9: 1)。
- 実施例 23 (18) : 7-(1-ベンゾチオフェン-3-イルスルホニル)

- ー2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
TLC: R_f 0.65 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
- 実施例23 (19): 7- [(5-メチルイソオキサゾール-4-イル) スルホニル] -2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
- 5 TLC: R_f 0.1 (ジクロロメタン: メタノール=9: 1)。
- 実施例23 (20): 2-フェニル-7- (チオフェン-3-イルスルホニル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
TLC: R_f 0.54 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
- 10 実施例23 (21): 7- (1-ベンゾチオフェン-2-イルスルホニル) -2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
TLC: R_f 0.65 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
- 実施例23 (22): 7- (ブチルスルホニル) -2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
- 15 TLC: R_f 0.55 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
- 実施例23 (23): 7- (イソプロピルスルホニル) -2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
TLC: R_f 0.42 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
- 実施例23 (24): 2-フェニル-7- { [(E) -2-フェニルビニル] スルホニル } -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
- 20 TLC: R_f 0.6 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
- 実施例23 (25): 7- [(シクロヘキシルメチル) スルホニル] -2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン
TLC: R_f 0.65 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1)。
- 25 実施例23 (26): 7- [(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) スルホニル] -2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デ

カン-1-オン

TLC : R f 0.53 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1)。

実施例 23 (27) : 2-フェニル-7-(ピリジン-3-イルスルホニル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

5 TLC : R f 0.18 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 23 (28) : 7-[(2-クロロフェニル) スルホニル]-2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

10 実施例 23 (29) : 7-[(2-フルオロフェニル) スルホニル]-2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

15 実施例 23 (30) : 7-[(2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル]-2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

20 実施例 23 (31) : 2-(4-フェノキシベンジル)-7-{[2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 23 (32) : 2-{[1-オキソ-2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5]-7-デシル] スルホニル} ベンゾニトリル

25 TLC : R f 0.17 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 23 (33) : 7-[(2-メチルフェニル) スルホニル]-2-(

4-フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

5 実施例 23 (34) : 2- (4-フェノキシベンジル) - 7- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

10 実施例 23 (35) : 7- [(2-メトキシ-4-メチルフェニル) スルホニル] - 2- (4-フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 23 (36) : 7- [(2, 5-ジフルオロフェニル) スルホニル] - 2- (4-フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

15 TLC : R_f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 23 (37) : 3-クロロ-4- { [1-オキソ-2- (4-フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] - 7-デシル] スルホニル} ベンゾニトリル

TLC : R_f 0.4 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

20 実施例 23 (38) : 7- [(2-クロロ-6-メチルフェニル) スルホニル] - 2- (4-フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

25 実施例 23 (39) : 7- [(3, 5-ジクロロフェニル) スルホニル] - 2- (4-フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R f 0.6 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 23 (40) : 3- { [1-オキソ-2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] -7-デシル] スルホニル} ベンゾニトリル

5 TLC : R f 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 23 (41) : 7- [(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニル] -2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R f 0.56 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1)。

10 実施例 23 (42) : 2-(4-フェノキシベンジル)-7-(チオフェン-2-イルスルホニル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R f 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

15 実施例 23 (43) : 2-(4-フェノキシベンジル)-7- { [5-(ピリジン-2-イル) チオフェン-2-イル] スルホニル} -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R f 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

20 実施例 23 (44) : 7- [(2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イル) スルホニル] -2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R f 0.11 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 23 (45) : 7- [(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) スルホニル] -2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

25 TLC : R f 0.46 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1)。

実施例 23 (46) : 7- { [5-メチル-2-(トリフルオロメチル) フ

ラン-3-イル] スルホニル} - 2 - (4-フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.65 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

- 5 実施例 23 (47) : 7 - (1-ベンゾチオフェン-3-イルスルホニル) - 2 - (4-フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 23 (48) : 2 - (4-フェノキシベンジル) - 7 - (チオフェン-3-イルスルホニル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

- 10 TLC : R_f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 23 (49) : 7 - (1-ベンゾチオフェン-2-イルスルホニル) - 2 - (4-フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

- 15 実施例 23 (50) : 7 - (ブチルスルホニル) - 2 - (4-フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 23 (51) : 7 - (イソプロピルスルホニル) - 2 - (4-フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

- 20 TLC : R_f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 23 (52) : 7 - [(1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル) スルホニル] - 2 - (4-フェノキシベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

TLC : R_f 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1)。

- 25 実施例 23 (53) : 2 - (4-フェノキシベンジル) - 7 - { [(E)-2-フェニルビニル] スルホニル} - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ

ン-1-オン

TLC: R_f 0.46 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

実施例23(54): 7-[(シクロヘキシルメチル) スルホニル] -2-(4-フェノキシベンジル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1

5 -オン

TLC: R_f 0.42 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

実施例23(55): 7-[(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) スルホニル] -2-(4-フェノキシベンジル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

10 TLC: R_f 0.48 (ジクロロメタン:メタノール=9:1)。

生物学の実施例1: 受容体結合実験

ラット脳膜標品を用いて、MBRに対する本発明化合物の親和性を測定した。なお、本発明の測定法は以下の如く本発明化合物を評価するために測定精度の向上および測定感度の改良を加えたものである。ウイスター (Wistar)
15) 系雄性ラットを断頭して全脳を摘出した後、小脳を取り除いた。氷冷した50 mmol/L トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) を加えてホモジナイズした後、遠心し得られた沈渣を洗いこんだ後、再懸濁して約1 mg/ml となるように調製したものを、結合実験に用いるラット脳膜標品とした。結合実験はMBR選択的リガンドとして [³H] PK 11195 を用いて行なった。な
20 お、PK 11195 はMBR選択的リガンド (1-(2-クロロフェニル)-N-メチル-N-(1-メチルプロピル)-3-イソキノリンカルボキサミド) としてヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.) , 119, 153~167頁, 1985年に記載されている。

飽和実験において全結合量を求める場合は、膜標品、種々の濃度の [³H]
25 PK 11195、最終濃度0.5 vol %のジメチルスルホキシド (DMSO) および50 mmol/L トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) を混和し (全量20

- 0 μ l)、室温で1時間インキュベーションした。非特異的結合量を求める場合は、DMSOの代わりに最終濃度20 μ mol/Lの [3 H] PK11195を加えて1時間インキュベーションした。ハーベスターを用いて0.3%ポリエチレンイミンで前処置したGF/Bフィルター上に急速ろ過し、50 mmol/L トリスー塩酸緩衝液 (pH7.4) で2回洗浄した。フィルターを乾燥後、放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。結合実験により得られたデータについて、解析ソフトKELL (Ver.6, BIOSOFT) を用いてスキャッチャード (Scatchard) 解析を行ない、解離定数 (K_D 値) を求めた。
- 10 競合実験において全結合量を求める場合は、膜標品、最終濃度0.5あるいは1 nmol/Lの [3 H] PK11195、最終濃度0.5 vol %のDMSOおよび50 mmol/L トリスー塩酸緩衝液 (pH7.4) を混和し (全量200 μ l)、室温で1時間インキュベーションした。非特異的結合量を求める場合は、DMSOのかわりに最終濃度20 μ mol/LのPK11195を加え、また本発明化合物の親和性を求める場合はDMSOの代わりに最終濃度10 pmol/L~1 μ mol/Lの本発明化合物のDMSO溶液を加えてインキュベーションした。1時間後に、上記の方法で吸引ろ過し、フィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。得られたデータから、 [3 H] PK11195の特異的結合量を50%にまで抑制する
- 15 ために必要な本発明化合物の濃度 (IC_{50} 値) を求めた。阻害定数 (K_i 値) は、 K_D 値と IC_{50} 値を用いてチェン (Cheng) とプルソフ (Prusoff) の式 (バイオケミカル・ファルマコロジー (Biochem. Pharmacol.) , 22, 3099~3108頁, 1973年) に従い算出した。
- 20 その結果、本発明化合物はMBRに対して高い親和性を有することが明らかとなった。

例えば、実施例7の化合物の K_i 値は0.23 μ mol/Lであり、実施例15

(39) の化合物の K_i 値は $0.04 \mu\text{mol/L}$ であった。

生物学的実施例 2 : 抗ストレス作用の検討

- ウイスター (Wistar) 系雄性ラットを用い、心理的ストレスを負荷した (ブレイン・リサーチ (Brain Res.), 641, 21~28頁, 1994年)。中央
- 5 にプラットホームを設けた容器に約 10 cm の深さまで水を貯めた。媒体あるいは本発明化合物 (実施例 15 (39) の化合物) を 10 mg/kg の用量で経口投与した 30 分後にストレス負荷を開始し、1 時間後に脱糞数を数えた (各群 10 匹)。本発明化合物を投与したラット、およびストレスを負荷しなかったラットは 1 時間にほとんど脱糞をすることはなかった。
- 10 一方、ストレス負荷した媒体処置群には顕著な脱糞が認められた (平均 8.7 個)。しかし、本発明化合物は媒体処置群より有意に脱糞数を抑制することが判明した (平均 5.8 個)。この結果から、本発明化合物が抗ストレス作用を有することが明らかとなった。

製剤例 1 :

- 15 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 10 mg の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。
- ・ 2-フェニル-7- (フェニルスルホニル) -2, 7-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン (100 g)、
 - ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) (20.0 g)、
 - 20 ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) (10.0 g)、
 - ・ 微結晶セルロース (870 g)。

製剤例 2 :

- 以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、 5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20
- 25 mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。
- ・ 2-フェニル-7- (フェニルスルホニル) -2, 7-ジアザスピロ [4

・ 5] デカン-1-オン (200 g)、

・ マンニトール (2 kg)、

・ 蒸留水 (50 L)。

5 産業上の利用可能性

一般式 (I) で示される本発明化合物は、MBRに親和性を有するため、例えばストレッサーによって誘発、増悪および／または再燃される疾患やストレスに起因する疾患等の予防および／または治療薬として有用である。

- ストレッサーによって誘発、増悪および／または再燃される疾患やストレスに起因する疾患としては、例えば、ストレスに起因する中枢性疾患 (例えば、不安関連疾患 (神経症、心身症、全般性不安障害 (GAD)、社会不安障害 (SAD)、パニック障害、多動性障害、注意欠陥、人格障害、双極性障害、自閉症等)、睡眠障害、うつ病、反応性うつ病、てんかん、パーキンソン病、パーキンソン症候群、統合失調症、自律神経失調症、ハンチントン病、アルツハイマー病、情動障害、認知障害、偏頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、外傷後ストレス障害 (PTSD)、解離性障害、不眠症、神経性嘔吐、神経性咳嗽、心因性痙攣発作、心因性失神発作、職場不適応、燃え尽き症候群、慢性疲労症候群、書痙、痙性斜頸等)、ストレスに起因する呼吸器系疾患 (例えば、喘息、気管支喘息、過換気症候群、喉頭痙攣、慢性閉塞性肺疾患等
- 10)、ストレスに起因する消化器系疾患 (例えば、過敏性腸症候群、消化性潰瘍、機能性消化不良症、胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、胆道ジスキネジー、食道痙攣、胃アトニー、空気嚥下症、慢性肝炎、慢性膵炎等)、ストレスに起因する循環器系疾患 (例えば、本態性高血圧、不整脈、(神経性)狭心症、本態性低血圧、起立性調節障害、心筋梗塞、動脈硬化、めまい等)、ストレスに
- 15 起因する泌尿器系・生殖器系疾患 (例えば、排尿障害、神経性頻尿 (過敏性膀胱)、夜尿症、遺尿症、心因性尿閉、インポテンツ、勃起不全、前立腺症、尿
- 20
- 25

- 道症候群等)、ストレスに起因する婦人科系疾患(例えば、更年期障害、月経痛、月経異常、月経前症候群、不妊症、不感症、悪阻、流早産等)、ストレスに起因する内分泌・代謝系疾患(例えば、神経性食思不振症、摂食障害、拒食症、過食症、バーター症候群、甲状腺機能亢進症、糖尿病、心因性多飲症、肥満症、反射性低血糖等)、ストレスに起因する眼科系疾患(例えば、眼精疲労、中心性網膜炎、飛蚊症、眼瞼痙攣、原発性緑内障、めまい等)、ストレスに起因する耳鼻咽喉科系疾患(例えば、耳鳴り、めまい、心因性難聴、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、嗅覚障害、吃音、失声症等)、ストレスに起因する口腔外科・歯科系疾患(例えば、顎関節症、舌咽神経痛、突発性舌痛症、口内炎、歯痛、口臭症、唾液分泌異常、歯ぎしり等)、ストレスに起因する外科・整形外科系疾患(例えば、術後腹部神経症、ダンピング症候群、頻回施術症、形成後神経症、関節リウマチ、腰痛症、頸肩腕症候群、肩こり、結合織炎、多発関節痛、全身性筋痛症、痛風等)、ストレスに起因する皮膚系疾患(例えば、慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、多汗症、湿疹、皮膚掻痒症、円形脱毛症等)およびストレスに起因するその他の疾患(例えば、がん、全身性エリスマトーデス等)が挙げられる。

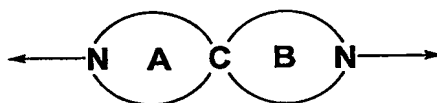
請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



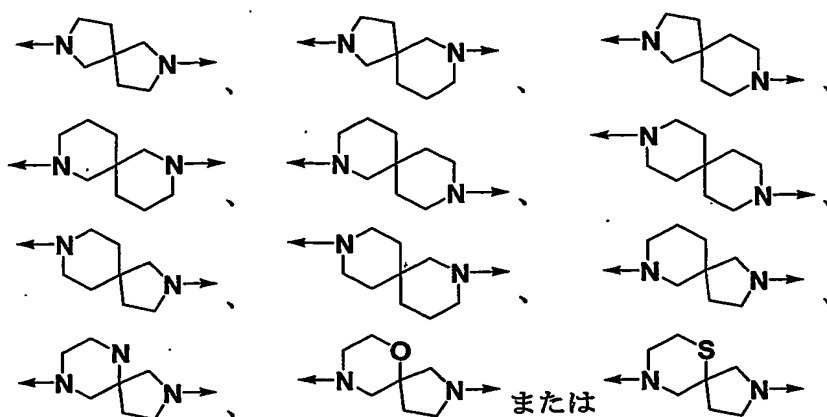
- 5 (式中、DおよびGは、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい環状基、または置換基を有していてもよいアルキル基を表わし、WおよびYは、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わし、環Aおよび環Bは、それぞれ独立して、少なくとも1個の炭素原子および少なくとも1個の窒素原子を含有してなる、置換基を有していてもよい複素環
- 10 を表わし、環Aと環Bは1個のスピロ炭素原子を共有する。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

2. 一般式 (I) 中の、置換基を有していてもよい



15

(式中、左向きの矢印はWと結合し、右向きの矢印はYと結合することを表わし、その他の記号は請求の範囲1記載の記号と同じ意味を表わす。)で示される基が、



(各式中、左向きの矢印はWと結合し、右向きの矢印はYと結合することを表わす。)で示される置換基を有していてもよい基である請求の範囲1記載の化合物。

5

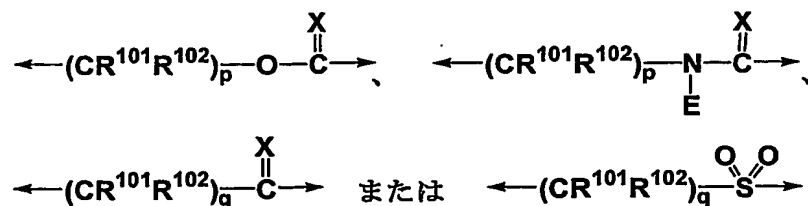
3. Dおよび/またはGが、置換基を有していてもよい、(1) C 3~10の単環または二環式炭素環、または(2) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、3~10員の単環または二環式複素環である請求の範囲1記載の化合物。

10

4. Dおよび/またはGが、置換基を有していてもよいベンゼン環である請求の範囲3記載の化合物。

5. Wが、主鎖の原子数1~4の、水素結合受容基を含むスペーサーである請求の範囲1記載の化合物。

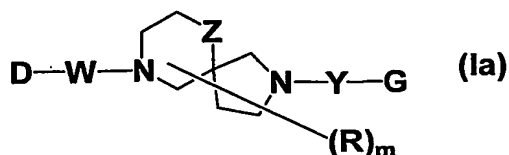
6. Wが、



- (各式中、Xは酸素原子または硫黄原子を表わし、Eは水素原子または置換基を表わし、 R^{101} および R^{102} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を表わし、pは0または1～2の整数を表わし、qは0または1～3の整数を表わし、左向きの矢印はDと結合し、右向きの矢印は環Aと結合することを表わす。) である請求の範囲5記載の化合物。

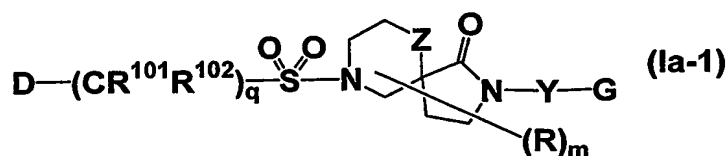
7. Yが、結合手またはメチレン基である請求の範囲1記載の化合物。

8. 一般式 (I a)



(式中、Rは置換基を表わし、mは0または1～6の整数を表わし、Zは炭素原子、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を表わし、その他の記号は請求の範囲1記載の記号と同じ意味を表わす。) で示される請求の範囲1記載の化合物。

9. 一般式 (I a-1)



- (式中、全ての記号は請求の範囲1、5および8記載の記号と同じ意味を表わす。ただし、(1) tert-ブチル 1, 10-ジオキソ-7- (フェニルスルホニル) -2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート、
(2) tert-ブチル 10- (フラン-3-イル) -1-オキソ-7- (フェニルスルホニル) -2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシ

ラート、および(3) 2-ベンジル-3-(2-ヒドロキシエチル)-7-(フェニルスルホニル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1, 10-ジオンは除く。)で示される請求の範囲8記載の化合物。

- 5 10. (1) 7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン、(2) 7-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン、(3) 7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2-(4-フェノキシベンジル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン、(4) 4-[(1-オキソ-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]-7-デシル)スルホニル]ベンゾニトリル、(5) 2-(4-フルオロフェニル)-7-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン、(6) 2-フェニル-7-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン、(7) 7-{[5-メチル-2-(トリフルオロメチル)フラン-3-イル]スルホニル}-2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン、(8) 7-[(3-クロロベンジル)スルホニル]-2-(4-メトキシフェニル)-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン、(9) 4-{[2-(4-クロロフェニル)-1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]-7-デシル]スルホニル}ベンゾニトリル、(10) 2-(4-クロロフェニル)-7-{[5-メチル-2-(トリフルオロメチル)フラン-3-イル]スルホニル}-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]デカン-1-オン、(11) 3-クロロ-4-{[2-(4-クロロフェニル)-1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ[4. 5]-7-デシル]スルホニル}ベンゾニトリル、(12) 3-クロロ-4-{[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-オキソ-2, 7-ジアザ
- 10
- 15
- 20
- 25

- ピロ [4. 5] - 7-デシル] スルホニル} ベンゾニトリル、(13) 2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 7- [(3, 5-ジメチルフェニル) スルホニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(14) 2- (4-クロロフェニル) - 7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(15) 4- ({1-オキソ-2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] - 7-デシル} スルホニル) ベンゾニトリル、(16) 7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(17) 2- (4-クロロフェニル) - 7- [(4-クロロフェニル) スルホニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(18) 2- (4-クロロフェニル) - 7- [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(19) 7- [(4-クロロフェニル) スルホニル] - 2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(20) 7- [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(21) 2- (4-クロロフェニル) - 9- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(22) 9- [(4-クロロフェニル) スルホニル] - 2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(23) 9- [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(24) 2- (4-クロロフェニル) - 9- [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、(25) 2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 7- [(4-メトキシフェ

ニル) スルホニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン、
(26) 2- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)
- 7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4.
5] デカン-1-オン、(27) 7- [(4-メトキシフェニル) スルホニル]
5 - 2- (ピリジン-4-イル) - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-
1-オン、または(28) 2- (5-クロロピリジン-2-イル) - 7- [(4-
メトキシフェニル) スルホニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ
ン-1-オンである請求の範囲 9 記載の化合物。

10 1 1. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その
N-オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有し
てなる医薬組成物。

1 2. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防および
15 /または治療剤である請求の範囲 1 1 記載の医薬組成物。

1 3. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患が、ストレス
に起因する疾患である請求の範囲 1 2 記載の医薬組成物。

20 1 4. ストレスに起因する疾患が、ストレスに起因する中枢性疾患、スト
レスに起因する呼吸器系疾患および/またはストレスに起因する消化器系
疾患である請求の範囲 1 3 記載の医薬組成物。

1 5. ストレスに起因する中枢性疾患が不安関連疾患、睡眠障害、うつ病
25 および/またはてんかんであり、ストレスに起因する呼吸器系疾患が喘息で
あり、ストレスに起因する消化器系疾患が過敏性腸症候群である請求の範囲

1 4 記載の医薬組成物。

- 1 6. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、抗不安薬、抗うつ薬、抗パーキンソン薬、統合失調症治療薬、抗てんかん薬、喘息治療薬、消化性潰瘍治療薬、消化管機能調整薬、止瀉薬、瀉下薬、血圧降下薬、抗不整脈薬、強心薬および排尿障害治療薬から選択される 1 種または 2 種以上とを組み合わせる医薬。
- 10 1 7. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防および／または治療方法。
- 15 1 8. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017209

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/10, A61K31/438, A61P1/00, 11/00, 11/06, 25/00, 25/08, 25/22, 25/20, 25/24, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D471/10, A61K31/438, A61P1/00, 11/00, 11/06, 25/00, 25/08, 25/22, 25/20, 25/24, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2001-261679 A (Mitsui Chemicals, Inc.), 26 September, 2001 (26.09.01), Particularly, examples 4 to 13 (Family: none)	1-5, 7, 11-13 6, 8-10, 14-16, 18
X A	WO 03/057698 A2 (ACDIA PHARMACEUTICALS, INC.), 17 July, 2003 (17.07.03), Particularly, Claim 57 & EP 1461339 A2 29 September, 2004 (29.09.04), & US 2003-166928 A1 04 September, 2003 (04.09.03)	1-5, 7, 11-16, 18 6, 8-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 December, 2004 (09.12.04)

Date of mailing of the international search report
11 January, 2005 (11.01.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017209

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 11-512723 A (Eli Lilly and Co.), 02 November, 1999 (02.11.99), Full text & WO 97/11940 A1 03 April, 1997 (03.04.97)	1-7, 11 8-10, 12-16, 18
X A	JP 2001-39950 A (Ban'yu Seiyaku Kabushiki Kaisha), 13 February, 2001 (13.02.01), Examples 5, 6, 11; referential example 32 (Family: none)	1-8, 11-16, 18 9-10
X A	NAGATA, Toshiaki et al., The First Total Synthesis of Nakadomarin A, Journal of the American Chemical Society, 2003, 125 (25), 7484-7485, particularly, compounds 14 to 22	1-9 10-16, 18
X A	NISHIDA, Atsushi et al., Synthetic study of nakadomarin A, Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu, 2001, 43rd, 617-622, particularly, compounds 23, 32, 33	1-9 9-16, 18
X A	WO 93/13101 A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 08 July, 1993 (08.07.93), particularly, examples (Family: none)	1-8, 11 9-10, 12-16, 18
X A	FURSTNER, Alois et al., Indenylidene complexes of ruthenium: optimized synthesis, structure elucidation, and performance as catalysts for olefin metathesis- application to the synthesis of the ADE-ring system of nakadomarin A, Chemistry--A European Journal, 2001, 7(22), 4811-4820, particularly, compounds 70, 75	1-8 9-16, 18
X A	BRANDS, K.M.J. et al., An efficient and stereoselective construction of the core structure of the manzamines via an in tramolecular Michael reaction, Tetrahedron Letters, 1998, 39(13), 1677-1680	1-8 9-16, 18
X A	WO 01/68641 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT), 20 September, 2001 (20.09.01), Lfd.Nr.71 & DE 10013126 A 20 September, 2001 (20.09.01)	1-3, 5, 7-8, 11 4, 6, 9, 12-16, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017209

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 8-311067 A (Adir et Co.), 26 November, 1996 (26.11.96), Particularly, examples 12, 15 to 17, 20, 42 & EP 743312 A1 20 November, 1996 (20.11.96) & US 5698567 A 16 December, 1997 (16.12.97)	1-5, 7, 11-13, 18 6, 8-10, 14-16
X A	JP 2002-201178 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 July, 2002 (16.07.02), Particularly, examples 85, 104, 110 to 111 & EP 1302462 A1 16 April, 2003 (16.04.03) & US 2003-187023 A 02 October, 2003 (02.10.03)	1-3, 5-7, 11 4, 8-10, 12-16, 18
X A	TAKAGI, N. et al., Synthetic approach towards nakadomarin A: efficient synthesis of the central tetracyclic core, Tetrahedron Letters, 2001, 42(47), 8345-8349	1-9 9-16, 18
P, X P, A	WO 03/106450 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT), 24 December, 2003 (24.12.03), Particularly, Beispiel 23, 25-26 & DE 10226943 A1 08 January, 2004 (08.01.04),	1-8, 11 9-10, 12-16, 18
P, X P, A	DE 10232572 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT), 05 February, 2004 (05.02.04), Particularly, Bsp.Nr. VIII & WO 04/9589 A1 29 January, 2004 (29.01.04)	1-3, 5-6, 8, 11-14, 16, 18 4, 7, 9-10, 15
A	WO 03/030937 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 April, 2003 (17.04.03), (Family: none)	1-16, 18
A	WO 03/068753 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 August, 2003 (21.08.03), (Family: none)	1-16, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017209

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 17 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The subject matters of claims 1-7 are considered to relate to compounds having a common chemical structure, i.e., a diazo-spiro ring. However, compounds having that structure are known as apparent from the fact that they are disclosed in prior-art documents including JP 11-512723 A. That chemical structure is hence not regarded as an important chemical structural element. Any other matter common among these subject matters is not considered to be a special technical feature in the meaning of the second sentence of Rule 13.2 of the Regulations under the PCT. Therefore, these subject matters are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017209

<With respect to subject matter for search>

The terms "spacer" and "prodrug" used in the claims are unclear as to what structure the compound implies, even when the statements in the description are investigated. These terms hence make the scope of the compounds and medicines of the invention unclear.

In this international search report, a search was hence made through prior-art documents with respect to the compounds specified in the description.

Claims 1-7 include an extremely large number of compounds. However, the compounds which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed. The claims are hence not sufficiently supported in the meaning of Article 6 of the PCT.

Therefore, a search was made for the part which is disclosed in and supported by the description, i.e., the compounds specified in the description. Namely, a search was made for the compounds of claims 1-7 in which the spiro ring is 2,7-diazospiro[4.5]decane, 6-oxo-2,9-diazospiro[4.5]decane, or 2,8-diazospiro[4.5]decane.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D471/10, A61K31/438, A61P1/00, 11/00, 11/06, 25/00, 25/08, 25/22, 25/20, 25/24, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D471/10, A61K31/438, A61P1/00, 11/00, 11/06, 25/00, 25/08, 25/22, 25/20, 25/24, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 2001-261679 A (三井化学株式会社) 2001.09.26, 特に実施例4-13 (ファミリーなし)	1-5, 7, 11-13 6, 8-10, 14-16, 18
X A	WO 03/057698 A2 (ACDIA PHARMACEUTICALS, INC.) 2003.07.17, 特にclaim1, 57 & EP 1461339 A2, 2004.09.29 & US 2003-166928 A1, 2003.09.04	1-5, 7, 11-16, 18 6, 8-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.12.2004

国際調査報告の発送日

11.1.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

3 2 3 0

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 11-512723 A (イライ リー アント カンパニー) 1999. 11. 02, 全文 & WO 97/11940 A1, 1997. 04. 03	1-7, 11 8-10, 12-16, 1 8
X A	JP 2001-39950 A (万有製薬株式会社) 2001. 02. 13, 実施例5, 6, 11, 参考例32 (ファミリーなし)	1-8, 11-16, 18 9-10
X A	NAGATA, Toshiaki et al., The First Total Synthesis of Nakado marin A, Journal of the American Chemical Society, 2003, 125 (25), 7484-7485, 特に化合物14-22	1-9 10-16, 18
X A	NISHIDA, Atsushi et al., Synthetic study of nakadomarin A, T ennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu, 2001, 43rd, 617 -622, 特に化合物23, 32, 33	1-9 9-16, 18
X A	WO 93/13101 A1 (吉富製薬株式会社) 1993. 07. 08, 特に実施例 (ファミリーなし)	1-8, 11 9-10, 12-16, 18
X A	FURSTNER, Alois et al., Indenylidene complexes of ruthenium: optimized synthesis, structure elucidation, and performance as catalysts for olefin metathesis- application to the synt hesis of the ADE-ring system of nakadomarin A, Chemistry—A European Journal, 2001, 7(22), 4811-4820, 特に化合物70, 75	1-8 9-16, 18
X A	BRANDS, K. M. J. et al., An efficient and stereoselective co nstruction of the core structure of the manzamines via an in tramolecular Michael reaction, Tetrahedron Letters, 1998, 39 (13), 1677-1680	1-8 9-16, 18
X A	WO 01/68641 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 2001. 09. 20, Lfd. N r. 71 & DE 10013126 A, 2001. 09. 20	1-3, 5, 7-8, 11 4, 6, 9, 12-16, 18
X A	JP 8-311067 A (アデイル エンパニー) 1996. 11. 26, 特に実施例12, 15- 17, 20, 42 & EP 743312 A1, 1996. 11. 20 & US 5698567 A, 199 7. 12. 16	1-5, 7, 11-13, 18 6, 8-10, 14-16
X A	JP 2002-201178 A (武田薬品工業株式会社) 2002. 07. 16, 特に実施 例85, 104, 110-111 & EP 1302462 A1, 2003. 04. 16 & US 2003- 187023 A, 2003. 10. 02	1-3, 5-7, 11 4, 8-10, 12-1 6, 18

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	TAKAGI, N. et al., Synthetic approach towards nakadomarin A: efficient synthesis of the central tetracyclic core, Tetrahedron Letters, 2001, 42(47), 8345-8349	1-9 9-16, 18
PX PA	WO 03/106450 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 2003.12.24, 特にBeispiel 23, 25-26 & DE 10226943 A1, 2004.01.08	1-8, 11 9-10, 12-16, 18
PX PA	DE 10232572 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 2004.02.05, 特にBs p.Nr. VIII & WO 04/9589 A1, 2004.01.29	1-3, 5-6, 8, 11 -14, 16, 18 4, 7, 9-10, 15
A	WO 03/030937 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003.04.17 (ファミリーなし)	1-16, 18
A	WO 03/068753 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003.08.21 (ファミリーなし)	1-16, 18

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲17の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特許請求の範囲1-7に記載された発明は、ジアゾスピロ環という共通の化学構造を有する化合物に関するものと認められるものの、かかる構造を有する化合物は、先行技術として、JP 11-512723 A 等に記載されているように公知であるから、該化学構造が重要な化学構造要素であるとはできない。そして、これらの一群の発明の間にはPCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通な事項は存在しない。したがって、これら一群の発明は単一の一般的発明概念を形成するように関連しているとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

＜調査の対象について＞

請求の範囲に記載された「スペーサー」なる文言及び「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物及び医薬の範囲を不明確にするものである。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。

請求の範囲1－7は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味で十分に裏付けられていない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分、すなわち明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、請求の範囲1－7において、スピロ環が、2, 7-ジアゾスピロ[4. 5]デカン、6-オキソ-2, 9-ジアゾスピロ[4. 5]デカン、及び2, 8-ジアゾスピロ[4. 5]デカンであるものについて行った。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.